

**FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DEL VIRUS DE EPSTEIN BARR
(VEB) EN CAVIDAD ORAL DE ESTUDIANTES ENTRE 14 A 17 AÑOS EN
COLEGIOS DE SECUNDARIA DE CALI, 2015-2016.**



Leidy Nataly Guzmán Escobar

**Universidad del Valle
Facultad de Salud
Escuela de Salud Pública
Maestría de epidemiología
Santiago de Cali
2018**

**FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DEL VIRUS DE EPSTEIN BARR
(VEB) EN CAVIDAD ORAL DE ESTUDIANTES ENTRE 14 A 17 AÑOS EN
COLEGIOS DE SECUNDARIA DE CALI, 2015-2016.**



Leidy Nataly Guzmán Escobar

**Trabajo de grado como requisito para optar el título de
Magister en Epidemiología**

**Tutor: Luis Eduardo Bravo, MD, MSc.
Co-tutor: Andres Castillo Giraldo, PhD.**

**Universidad del Valle
Facultad de Salud
Escuela de Salud Pública
Maestría de epidemiología
Santiago de Cali
2018**

Nota de aceptación

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Santiago de Cali, Diciembre 2018

DEDICATORIA

A Dios por el milagro de la vida.

A mis padres Ana y Miller por su amor incondicional y apoyo constante, son mi
razón de ser.

A mi hermano David, el mejor regalo de mis padres.

Leidy Nataly Guzmán Escobar.

AGRADECIMIENTOS

A los profesores Dr. Luis Eduardo Bravo y Dr. Andrés Castillo por el acompañamiento, la paciencia y conocimiento brindado.

Al Registro Poblacional de Cáncer en Cali (RPCC), Departamento de Patología Universidad del Valle.

A la Escuela de Salud Pública - Universidad del Valle.

A mis compañeras de maestría Kate y Nata, amigas de corazón.

Infinitas gracias.

Contenido

1.	Planteamiento del problema.....	12
1.1.	Pregunta de investigación.....	13
2.	Estado del arte	14
3.	Marco teórico	17
3.1.	Aspectos biológicos del virus	17
3.2.	Modelo de control del cáncer en Colombia	20
3.3.	Modelo teórico.	21
3.4.	Factores de Riesgo para la presencia del VEB en cavidad oral de adolescentes.....	23
3.5.	Modelos de regresiones aplicadas al estudio de eventos discretos.....	25
3.6.	Criterios de información AIC y BIC para la selección de modelos	27
4.	Objetivos	28
4.1.	Objetivo general.....	28
4.1.1.	Objetivos específicos.....	28
5.	Metodología	29
5.1.	Tipo de estudio	29
5.2.	Procedencia de la información de la base de datos y área de estudio	30
5.3.	Diseño y manejo de las bases de datos	34
5.4.	Administración de los datos y control de calidad.	34
5.5.	Población y muestra	35
5.5.1.	Población Estudio	35
5.5.2.	Población objeto	35
5.6.	Muestra del estudio.....	36

5.6.1. Criterios de inclusión	36
5.6.2. Criterios de exclusión	36
5.7. Marco Muestral	36
5.8. Tamaño de muestra	37
5.9. Análisis estadístico	38
5.9.1. Variables.....	38
5.9.2. Plan de análisis.....	42
5.10. Consideraciones éticas.....	44
6. Resultados	45
6.1. Descripción de los componentes del estudio.....	45
6.2. Análisis Bivariado.....	53
6.3. Análisis Multivariado	60
7. Discusión.....	63
8. Fortalezas	67
9. Limitaciones	68
10. Implicaciones en Salud Pública	69
11. Conclusiones	70
12. Bibliografía.....	71

LISTA DE IMÁGENES

FIGURA 1 COMUNAS DE CALI DISTRIBUIDAS EN LAS 5 ZONAS DE LA CIUDAD. FUENTE:

ALCALDÍA SANTIAGO DE CALI. MAPAS Y PLANOS DE SANTIAGO DE CALI. 31

FIGURA 2 CURVA DE DETECCIÓN MÍNIMA DE: A) PCR CONVENCIONAL Y B) PCR EN

TIEMPO REAL. POS: CONTROL POSITIVO, 26.6 NG/μL DE ADN, NEG: CONTROL

NEGATIVO, MP: MARCADOR DE PESO DE 25 PB, 10-1: 26.6 X 10⁻¹ NG/μL, 10-2: 26.6 X

10⁻² NG/μL, 10-3: 26.6 X 10⁻³ NG/μL, 10-4: 2 34

LISTA DE TABLAS

TABLA 1 DETECCIÓN - PRESENCIA DEL VEB	38
TABLA 2 COMPONENTE INFORMACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA.....	38
TABLA 3 COMPONENTE HIGIENE Y SALUD ORAL.....	39
TABLA 4 COMPONENTE COMPORTAMIENTO SEXUAL	40
TABLA 5 COMPONENTE CONSUMO DE CIGARRILLOS Y ALCOHOL	41
TABLA 6 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES CATEGÓRICAS SEGÚN EL COMPONENTE SOCIODEMOGRÁFICO	45
TABLA 7 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES CATEGÓRICAS SEGÚN EL COMPONENTE DE HIGIENE Y SALUD ORAL	47
TABLA 8 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES CATEGÓRICAS SEGÚN EL COMPONENTE DE COMPORTAMIENTO SEXUAL	49
TABLA 9 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES CATEGÓRICAS SEGÚN EL COMPONENTE DE CONSUMO DE CIGARRILLOS DE TABACO Y MARIHUANA E INGESTA DE ALCOHOL..	51
TABLA 10 ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE LA DETECCIÓN POSITIVA DEL VEB Y LAS VARIABLES DEL COMPONENTE SOCIODEMOGRÁFICO	53
TABLA 11 ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE LA DETECCIÓN POSITIVA DEL VEB Y LAS VARIABLES DEL COMPONENTE HIGIENE Y SALUD ORAL	54
TABLA 12 ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE LA DETECCIÓN POSITIVA DEL VEB Y LAS VARIABLES DEL COMPONENTE COMPORTAMIENTO SEXUAL.....	57
TABLA 13 ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE LA DETECCIÓN POSITIVA DEL VEB Y LAS VARIABLES DEL COMPONENTE CONSUMO DE CIGARRILLO E INGESTA DE ALCOHOL	59
TABLA 14 MODELOS DE REGRESIÓN CON ESTIMACIÓN ROBUSTA PARA LA EXPOSICIÓN DEL VEB EN LA CAVIDAD ORAL DE ADOLESCENTES ENTRE LOS 14 Y 17 AÑOS PERTENECIENTES A INSTITUCIONES EDUCATIVAS DE CALI.....	61

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Acta Aprobación Comité Ética Humana de la Universidad del Valle ...	77
Anexo 2. Carta de Autorización para uso de la Base de Datos RPCC	79

RESUMEN

INTRODUCCION: La principal ruta de transmisión del virus Epstein Barr (VEB) es vía oral, a través de la saliva, en la cavidad oral el virus infecta y se replica en las células epiteliales adyacentes al anillo de Waldeyer; en donde, seguidamente, infecta los linfocitos B. Aproximadamente el 80% de los casos de mononucleosis aguda infecciosa (MI) ocurre en la adolescencia y es causado por VEB. La MI se caracteriza por cursar con fiebre, garganta irritada y glándulas linfáticas inflamadas. El virus Epstein Barr (VEB) está clasificado como carcinógeno del grupo 1 por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) (Niedobitek et al., 2001). La infección del EBV se ha relacionado con una amplia variedad de enfermedades, desordenes linfoproliferativos postransplantes, linfomas de células B y T, carcinoma nasofaríngeo, sarcoma del musculo liso, cáncer gástrico, leucoplasia vellosa oral, linfoma de Burkitt y el linfoma de Hodking. El presente trabajo de investigación pretende determinar la frecuencia de exposición al VEB en cavidad oral y determinar los factores asociados a su presencia en estudiantes de colegios de secundaria en la ciudad de Cali-Colombia.

MATERIALES Y METODOS: Estudio tipo transversal analítico de bases de datos secundarias de los estudios “EFECTO DE LA VACUNACION CONTRA LA INFECCIÓN ORAL POR EL VPH16 EN ESTUDIANTES DE 14 A 17 AÑOS EN COLEGIOS DE SECUNDARIA DE LA CIUDAD DE CALI” y “DETECCIÓN DEL VIRUS EPSTEIN BARR EN ESCOLARES ADOLESCENTES EN LA CIUDAD DE CALI, COLOMBIA”. Se identificó la frecuencia de exposición al VEB en cavidad oral y se estimó las razones de prevalencia para estudiar la asociación entre la detección del VEB y las variables de interés mediante un modelo de regresión lineal generalizado con vínculo logarítmico y distribución de Poisson con varianza robusta.

RESULTADOS: El porcentaje de exposición de VEB en cavidad oral fue 38.40% con un IC: 95% de 36.02 a 40.84. La frecuencia de presentar exposición al VEB fue 18% mayor en los hombres, [RP: 1.18 IC95%: 1,04 - 1,34 p: 0,002]; y se encontró asociación inversa con el grado escolar, los niños de undécimo grado tuvieron 27% menos frecuencia de exposición al VEB que los de grados inferiores (sexto a octavo). Cuando se utilizó el modelo logístico para estudiar la asociación entre la detección del VEB y las variables independientes los estimadores sobrestimaron la asociación. La magnitud de esta sobreestimación alcanzó un rango del 27% al 47% según el tipo de variable

CONCLUSIONES: El proyecto permitió estimar la exposición del VEB en la población escolarizada de adolescentes en Cali, Colombia. Cuando la frecuencia del evento es alta el modelo de Poisson con varianza robusta produjo estimaciones más precisas.

Palabras clave: Virus Epstein Barr, estudiantes, estudios transversales, razón de prevalencias.

1. Planteamiento del problema

El virus de Epstein Barr (VEB) se agrupa en los virus herpes de tipo 4 y es el principal causante de la mononucleosis aguda infecciosa, síndrome común caracterizado por fiebre, garganta irritada, fatiga extrema y glándulas linfáticas inflamadas. Entre un 35 a 70% de los casos de mononucleosis aguda infecciosa, ocurren durante la adolescencia o la juventud, en donde la infección con VEB se adquiere en la niñez o en edades tempranas de la adolescencia. Sin embargo, la presencia del VEB es difícil de detectar debido a que la infección no suele desarrollar una sintomatología grave por lo que no se logra distinguir de otras enfermedades breves de la infancia.

Estudios serológicos con anticuerpos en contra del VEB en España, han señalado una distribución bimodal de la infección del virus según la edad, presentándose un pico de incidencia entre los 2-4 años de edad y otro entre los 14-18 años de edad (Pariente et al., 2007). Además, en los alumnos españoles, entre 13-14 años de edad, la prevalencia de anticuerpos frente al VEB fue de 73,5% (IC: 67,9%-78,5%) y no se encontraron diferencias significativas según el sexo (Martínez et al., 2001). Sin embargo, en este último estudio se discute si los resultados son falsos positivos propio de la técnica serológica empleada o bien a la presencia real de anticuerpos en personas clínicamente asintomáticas. Por lo tanto, los autores plantean la necesidad de confirmar estos resultados mediante el empleo de técnicas de biología molecular para detectar genoma viral, como PCR, así como realizar seguimiento clínico preciso a las personas positivas para el VEB.

Igual de importante han sido los reportes que señalan que personas que han tenido mononucleosis infecciosa el riesgo de linfoma de Hodgkin con EBV positivo aumentó significativamente con un riesgo relativo de 4,0; intervalo de confianza del 95% (3,4 - 4,5) y determino tiempo medio de incubación estimado desde la mononucleosis hasta el linfoma de Hodgkin con EBV positivo de 4,1 años IC 95% (1,8 - 8,3). (Henrik, 2003)

El papel exacto del VEB en el desarrollo de la enfermedad de Hodgkin no está claro. El ADN del virus se ha encontrado en las células Reed-Sternberg, en aproximadamente la mitad de todos los pacientes con linfoma de Hodgkin, por lo que se ha propuesto que esto puede causar cambios en el ADN de los linfocitos B, lo que origina la célula Reed-Sternberg y el linfoma de Hodgkin (Herndier et al., 1993). Según estadísticas de Globocan (Sistema de Información de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer), para el 2012 en Colombia se presentaron cerca de 430 casos de pacientes con linfoma de Hodgkin, reportándose 0.9 casos por cada 100.000 habitantes, y cerca de 135 pacientes fallecieron por cuenta de esta enfermedad (World Health Organization, 2012).

Por lo tanto, frente a las posibles consecuencias clínicas por la presencia del virus en la adolescencia, el presente trabajo de investigación pretende determinar la asociación entre la frecuencia de detección del VEB en cavidad oral y su distribución por edades, sexo y grado escolar, hábitos de higiene y salud oral, consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol y comportamiento sexual de estudiantes de colegios de secundaria en la ciudad de Cali-Colombia.

Los resultados del estudio serán importantes en la salud pública para delimitar las prioridades sanitarias y elaborar planes de prevención y control que respondan a la situación que se presente.

1.1. Pregunta de investigación

¿Cuál es la relación de la presencia del VEB en cavidad oral con los hábitos de higiene oral, consumo de tabaco, ingesta de alcohol y comportamiento sexual en colegios de la ciudad de Cali-Colombia para el año 2,015-2016?

2. Estado del arte

El virus Epstein Barr es uno de los virus más estudiados en la actualidad, ya que se ha relacionado con un gran rango de enfermedades, principalmente en pacientes inmunosuprimidos o inmunocompetentes. Este virus, reportado por primera vez en 1964 por M.A Epstein, Y.M Barr y B.G Achong, está clasificado como carcinógeno del grupo 1 por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) (Niedobitek et al., 2001), además es ubicuo en los humanos; tiene dos picos de mayor tasa de contagio: en los países en desarrollo, sucede en los primeros años de vida; y en los desarrollados, el contagio con este virus sucede en la adolescencia, entre los 13 y 17 años principalmente; además, la prevalencia de este virus puede variar dependiendo de este factor. En china, un estudio realizado en 2014 encontró una prevalencia del 90% a los 8 años (Xiong et al., 2014); por otro lado, en el 2013, al realizar un estudio similar, se encontró una prevalencia del 54% para niños de la misma edad, sin embargo, a los 19 años, ya la prevalencia alcanzaba el 82% (Dowd et al., 2013).

Henrik en el 2003, Comparo las tasas de incidencia del linfoma de Hodgkin en dos cohortes danesas de pacientes a quienes se les realizó la prueba de mononucleosis infecciosa. Se obtuvieron 17,045 con evidencia serológica de haber tenido una infección aguda por VEB y 24,614 sin tal evidencia. Igualmente se comparó la cohorte de pacientes con mononucleosis infecciosa verificada serológicamente con una cohorte de 21,510 pacientes suecos con mononucleosis infecciosa (total 38,555). Se encontró que el riesgo de linfoma de Hodgkin con EBV positivo aumentó significativamente (riesgo relativo, 4,0; IC 95%, 3,4 - 4,5). El tiempo medio de incubación estimado desde la mononucleosis hasta el linfoma de Hodgkin con EBV positivo fue de 4,1 años (IC 95%, 1,8 - 8,3)

En Reino Unido se realizó un estudio prospectivo de una cohorte de estudiantes universitarios seronegativos con EBV y se les realizó un seguimiento 3 años para someterle a pruebas serológicas nuevamente, los hallazgos sugieren que la

adquisición de EBV se vio favorecida por las relaciones sexuales con penetración, aunque la transmisión podría ocurrir a través de conductas sexuales relacionadas, como los besos. También encontraron que la infección por EBV tipo 1 es significativamente más probable que produzca mononucleosis infecciosa. Los resultados sugieren que una gran carga de EBV tipo 1, adquirida durante las relaciones sexuales puede colonizar rápidamente los linfocitos B e inducir la respuesta exagerada de linfocitos T que causa la mononucleosis (Dorothy H 2006).

También en el Reino Unido en el 2007, se evaluaron los factores de riesgo para la adquisición del VEB y sus subtipos, y se encontró que la seropositividad al VEB aumentó significativamente entre las mujeres, los estudiantes de mayor edad, los que habían vivido en países tropicales, los que tenían hermanos y los que eran sexualmente activos, especialmente si habían tenido numerosas parejas sexuales. El riesgo fue menor entre los estudiantes que siempre usaron condón que entre los que tuvieron relaciones sexuales sin condón. No se encontraron asociaciones entre los factores de riesgo no sexuales y la infección de subtipo 2. La actividad sexual aumentó el riesgo de infección de subtipo 2, pero el aumento en el riesgo con el número de parejas sexuales fue menos consistente que para las infecciones de subtipo 1. El estudio proporciona evidencia adicional de que el VEB puede transmitirse sexualmente y algunas sugerencias de que los factores de riesgo para la infección tipo 1 y tipo 2 son diferentes.

En Colombia se ha realizado pocos estudios referentes al virus de Epstein Barr, y en general, la mayoría de estos se basan principalmente en la asociación de este virus con el cáncer gástrico y el linfoma de Hodgkin.

Quijano y colaboradores, en el 2004, realizaron un estudio en Bogotá para determinar la presencia de este virus en 67 ganglios linfáticos de pacientes con linfoma de Hodgkin confirmado. Encontraron que en el 67% de los casos había transcriptos del virus y en el 56.7% se detectó la proteína LMP-1, además de que

15

el mayor porcentaje de detección del virus fue en niños (84.2%). Con estos resultados concluyeron que el VEB podría usarse como un marcador de pronóstico de este tipo de cáncer. En 1999, Carrascal y colaboradores realizaron un estudio en el hospital universitario de la ciudad de Cali, en donde determinaron la presencia del VEB en pacientes con adenocarcinoma gástrico. De los 99 casos que analizaron, el 10% fue positivo para este virus (5% para el tipo difusa y 5% para el intestinal), correspondiendo con el porcentaje global de asociación del VEB con este tipo de cáncer.

Mesa y Aristizábal en el 2015 estudiaron la incidencia y reactivación del VEB en pacientes con trasplantes recientes, y encontraron que la carga viral de este virus aumentaba significativamente durante el tiempo de recuperación de estos pacientes, y que, incluso muchos de los pacientes negativos para este virus, adquirirían la primera infección. Al analizar a los pacientes con diferentes tratamientos, encontraron que los medicamentos inmunosupresores, en su mayoría, tenían el efecto de aumentar la carga viral de este virus; por otro lado, varios de los antivirales no tenían un efecto claro en los pacientes por lo cual determinaron que el mejor método de controlar la carga viral era mediante el manejo de la inmunosupresión. Además de esto, encontraron que la falta de estandarización de los procedimientos moleculares para cuantificar la carga viral de este virus, y los valores de carga viral aún no establecidos para definir la enfermedad complican el diagnóstico y el estudio de este virus y su efecto en pacientes inmunosuprimidos.

En cuanto a la proporción de portadores del virus en Colombia, Ossa y colaboradores, en 1990, estudiaron 129 niños en primer grado de primaria en Antioquia. Encontraron que el porcentaje de detección del VEB en los niños era del 94%; además, no encontraron diferencias de porcentaje de infección del virus con respecto al sexo, edad ni procedencia. En otro estudio realizado en el 2008, Pordeus y colaboradores compararon el porcentaje de infección de varios agentes infecciosos entre Italia y Colombia usando una población entre los 18 y 63 años de

edad; unos de los agentes analizados fue el VEB. Estos investigadores encontraron un porcentaje similar de infección con este virus en ambos países, siendo el de Colombia de 83.5% e Italia 83%.

3. Marco teórico

3.1. Aspectos biológicos del virus

La familia de los herpes (herpesviridae) es un grupo de virus envueltos con un diámetro entre 120 a 200 nm, los cuales se han detectado en un gran rango de hospederos tanto vertebrados como invertebrados. Sus viriones comparten características estructurales, tales como: un ácido nucleico lineal de doble cadena, de entre 80 a 150 Kb, el cual se encuentra enrollado en un carrete fibrilar anclado a la parte interna de la cápside; una cápside icosaédrica con cinco capsómeros en cada punta que contiene 150 capsómeros hexaméricos y 12 pentaméricos; un tegumento, el cual rodea la cápside y está formado por material globular distribuido asimétricamente y de cantidades variables; y una envoltura cubriendo el tegumento (Roizman, 1982). Además de compartir estas características estructurales, los herpesviridae también comparten la forma como se da su ciclo infeccioso, empezando este por la entrada del virus a la célula hospedera mediante el contacto de la envoltura con el receptor en la membrana de su célula diana, una vez pasa esto, la envoltura y la membrana se fusionan y la nucleocápside es liberada al citoplasma. El ADN viral se transloca al núcleo de la célula hospedera y se empieza a transcribir. Los ARN mensajeros son transportados al citoplasma donde se traducen. En este proceso, los viriones adquieren una envoltura al pasar a través de un poro nuclear acumulándose en el espacio de la cara cis del retículo endoplasmático, al cual ingresan, y son transportados por el sistema de tráfico vesicular hasta la superficie de la

membrana (Roizman, 1982; Straus and Cohen, 1993). Se ha reportado que en el núcleo del hospedero se forma la nucleocápside de los virus inmaduros posterior a la replicación de su genoma viral a través de una ADN-polimerasa propia (Romero, 2007).

En los humanos, la infección por los virus herpes puede ocurrir en edades tempranas sin que se presente sintomatología; sin embargo, cuando se presentan síntomas, estos suelen ser cutáneos, como ampollas faciales o genitales, y en algunos casos, llegar a desarrollar varicela (Martínez, 2005).

La vía de transmisión más frecuente es por contacto con las secreciones orales, menos frecuente por contacto con la sangre y también tras un trasplante de células hematopoyéticas u órganos sólidos. No se ha comprobado la transmisión por vía genital ni por transmisión intrauterina. El periodo de incubación es de 4-8 semanas. Inicialmente el virus infecta las células del compartimento oral, primero las células epiteliales y posteriormente los linfocitos B del tejido linfoide. Estos son los responsables de la diseminación del virus por todo el sistema reticuloendotelial. La eliminación de virus en la saliva se prolonga durante varios meses, tras la infección aguda. Así mismo las células del epitelio oral y los linfocitos B son el reservorio en la fase de latencia y tras su reactivación pueden producir contagio (Odumade et al., 2011).

La familia herpesviridae se puede dividir en tres subfamilias: Alphaherpesvirinae con ciclo infeccioso corto y con capacidad de generar latencia principalmente en tejido de los ganglios; Bethaherpesvirinae con ciclo infeccioso largo e infecta principalmente glándulas secretoras, células linforeticulares, riñones y otros tejidos; y los Gammaherpesvirinae, los cuales poseen un ciclo infeccioso de duración variable e infecta específicamente linfocitos B o T, aunque pueden infectar células de tejido epitelial y fibroblastos (Roizman, 1982; Romero, 2007).

Entre los herpes humanos agrupados dentro de la subfamilia Alphaherpesvirinae podemos encontrar: el herpes 1 (herpesvirus simplex), herpes 2 (herpesvirus simplex tipo 2) y herpes 3 (varicela zoster); en la subfamilia Bethaherpesvirinae: el

herpes 5 (citomegalovirus), herpes 6 y 7 (agentes causales de exantema súbito); y en la subfamilia Gammaherpesvirinae: el herpes 4 (Epstein Barr) y herpes 8 (asociado al sarcoma de Kaposi) (Romero, 2007).

El contagio de este virus se da principalmente por la saliva y su puerta de entrada al cuerpo es la orofaringe. Una vez entra el virus, este se replica en las células B y las epiteliales (uniéndose al receptor CD21); en estas últimas células tiene lugar el ciclo lítico del virus mientras que en las primeras (células B) entra en latencia y se esparce por el cuerpo (Hess, 2004). En estas células B el virus empieza a expresar los denominados genes de latencia, los cuales codifican, separadamente, seis antígenos nucleares (EBNA 1, EBNA2, EBNA3a, EBNA 3b, EBNA 3c y EBNA-LP), una proteína de “latencia” de la membrana (LPM) y una “proteína terminal” asociada a la membrana (TP) (Potter and Melchers, 1990). Una de las características que muestra el potencial patogénico de este virus es su capacidad de transformar o inmortalizar a las células B cuando entra en estado de latencia. El primer gen de latencia en expresarse es el EBNA2, y este junto con LPM, EBNA1, EBNA 3C y EBNA 3A son los cinco genes mínimos necesarios para la transformación celular; sin embargo, los factores claves para la transformación son el EBNA2 y el LPM (Altmann and Hammerschmidt, 2005). Estos dos genes codifican factores claves para la proliferación celular, requeridos para iniciar y mantener la proliferación de linfoblastos in vitro. LPM actúa como un oncogén, inhibiendo la apoptosis y EBNA 2 transactiva a LMP y ambos transactiva genes de la célula (Straus and Cohen, 1993). Dependiendo de la secuencia de los genes EBNAs (exceptuando EBNA1), se pueden distinguir dos variantes del virus, EB-1 y EB-2 (por ejemplo, la proteína de EBNA2 en EB-1 pesa 82-87 kD, mientras que en EB-2 pesa 75 kD). El primero se caracteriza por transformar las células más rápidamente, y en menor concentración, además de que, en comparación con la otra variante, genera una mayor densidad de estas células transformadas (Hess, 2004; Cohen et al., 1989). Para que no se dé un crecimiento descontrolado de estas células transformadas, el sistema inmune de pacientes inmune-

competentes, controla la proliferación mediante células T citotóxicas, que reconocen a los EBNA (Ohlendorf et al., 1988).

3.2. Modelo de control del cáncer en Colombia

El instituto nacional de cancerología ha desarrollado diversos modelos conceptuales que buscan orientar y organizar las actividades en torno al control del cáncer en el país. En el 2009 se publica la primera versión del Plan Nacional para el Control de Cáncer 2010-2019 y fue actualizado para el periodo 2012-2020 (Murillo et al., 2006).

El modelo tiene como objetivos el control del riesgo, la detección temprana, el tratamiento y rehabilitación y el cuidado paliativo, que corresponden a los objetivos para el control del cáncer propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La prevención del cáncer está dividida en prevención primaria y prevención secundaria. En la prevención primaria se encuentran las acciones que evitan que un proceso canceroso se desarrolle, tales como asesoramiento y educación sobre la salud y controles ambientales. La prevención secundaria es ese conjunto de intervenciones que conducen al descubrimiento y control de procesos cancerosos mientras están localizados, por ejemplo, cribado, detección temprana y tratamiento efectivo.

En el desarrollo de acciones, los ámbitos están a nivel político, el nivel comunitario y los servicios de salud y representan la oportunidad de integrar los abordajes poblacionales y de alto riesgo mediante una acción coordinada, lo cual se propone en una visión moderna de la salud pública, como elemento indispensable para el control de enfermedades (Murillo et al., 2006).

Las herramientas para generar actividades son clásicas en Salud Pública, tales como la movilización social, la comunicación y la educación.

Finalmente, en el eje central la vigilancia, investigación y análisis de situación, se propone como eje bajo el entendimiento de que no es posible tener resultados previsibles si las acciones no están basadas bajo evidencia científica.

El Plan Nacional para el Control del Cáncer busca a partir de los lineamientos establecidos en el modelo para el control del cáncer y con base en la evidencia científica existente, sentar las bases para controlar los factores de riesgo, reducir la mortalidad evitable por cáncer y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer (Murillo et al., 2006).

3.3. Modelo teórico.

Los modelos teóricos permiten aproximarse a la comprensión de la dinámica y la distribución de las enfermedades virales en una población. El modelo SIRS (Susceptible-Infectado-Removido-Susceptible) permite explicar la transmisión viral en los individuos que pueden pasar por todas o algunas de las siguientes etapas:

- Susceptibles (S): estado en el cual el individuo puede ser contagiado por otro agente infectado.
- Infectado (I): estado durante el cual el individuo se halla infectado y puede además infectar.
- Inmunes: estado durante el cual el individuo no puede ser infectado por haber adquirido inmunidad (temporal o permanente), ni infectar (por haber recuperado o haber superado la etapa contagiosa de la enfermedad).

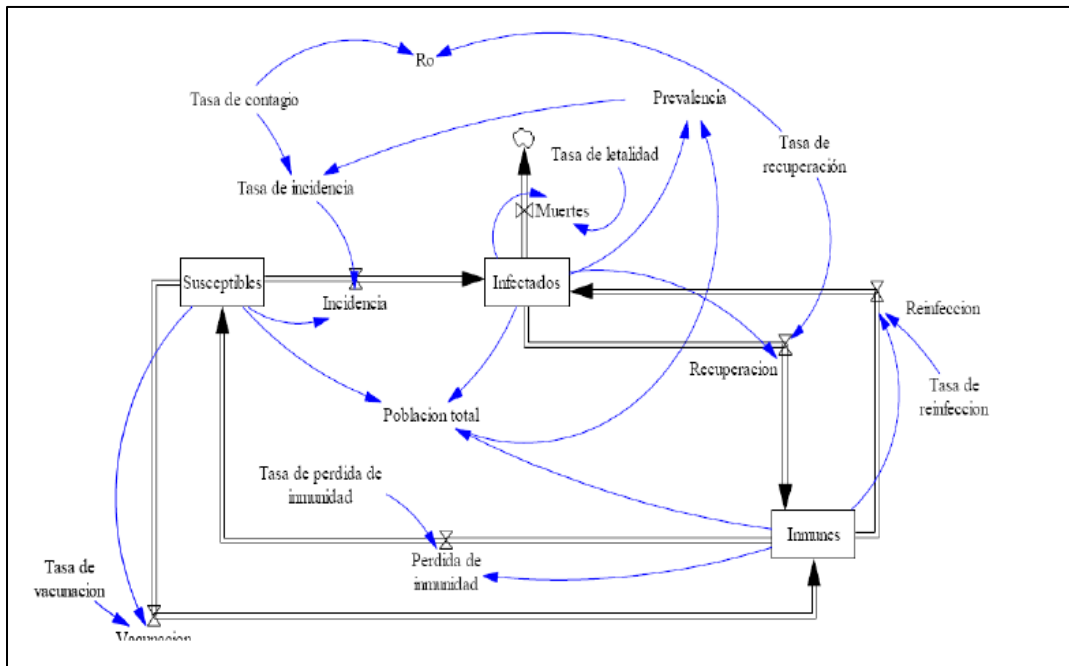


Figura 1. Modelo SIRS. Permite reproducir manifestaciones epidémicas, endémicas y de extinción de poblaciones. Fuente: informe quincenal epidemiológico nacional.

Se presentan los cambios de estado en la población y las muertes como consecuencia de la enfermedad representados por la incidencia, recuperación, muertes, reinfección, pérdida de inmunidad y vacunación.

Los parámetros tasa de recuperación, tasa de pérdida de inmunidad, tasa de reinfección y tasa de vacunación representan las proporciones de un determinado grupo de población que cambia de un estado a otro.

La tasa de letalidad representa la proporción de infectados que fallecen como consecuencia de la infección.

La tasa de contagio, llamado también coeficiente de transmisión, recoge dos factores de las enfermedades: la tasa de contacto entre individuos susceptibles e infectados y la probabilidad de transmisión de la enfermedad a partir de un contacto. (Ramos 2014)

3.4. Factores de Riesgo para la presencia del VEB en cavidad oral de adolescentes

El VEB se encuentra asociado con enfermedades de la cavidad bucal como el linfoma de Burkitt, el carcinoma nasofaríngeo y la leucoplasia pilosa. El VEB se transmite más comúnmente por contacto con la saliva, donde su periodo de incubación puede llegar a ser de 40 días, donde el virus puede permanecer activo por varias horas, de ahí que se denomine también “enfermedad del beso”. Igualmente hay riesgo de contaminación al compartir cepillos de dientes o vasos para beber. Puede transmitirse también por contacto sexual, a través de secreciones vaginales y semen. Si no existe contacto directo con estos fluidos, no puede haber infección, ya que el VEB no sobrevive fuera de las secreciones. Su presencia ha sido detectada con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad periodontal crónica y enfermedad periodontal agresiva que en pacientes con gingivitis o periodontalmente sanos. Las evidencias que apoyan una asociación entre VEB y la enfermedad periodontal se basa en los resultados de estudios que han detectado la presencia del virus en tejidos gingivales, siendo mayor la prevalencia en zonas con enfermedad que en zonas sanas. Los análisis en fluido gingival y placa subgingival también reportan mayor presencia del virus en zonas periodontalmente enfermas que en zonas con gingivitis o sanas (Cappuyns et al., 2005). Igualmente se ha encontrado una asociación significativa entre su presencia y la severidad de signos clínicos relacionados con actividad de enfermedad como el sangramiento al sondaje. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para llegar a resultados concluyentes sobre la implicación VEB en la activación de la enfermedad periodontal (Escalona et al., 2009).

Los adolescentes en cada una de sus etapas, de acuerdo con su desarrollo, presentan factores y comportamientos de riesgo de salud sexual; ya que inician sus relaciones sexuales a muy temprana edad, sin conocimientos sobre la importancia de la prevención de infecciones de transmisión sexual, sexualidad

responsable, consumo de sustancias psicoactivas, alcoholismo y tabaquismo. Prueba de esto son las estadísticas presentadas en la norma técnica y guía de atención de detección temprana de alteraciones en el desarrollo del joven en las que se reportan tendencias en estos comportamientos y factores de riesgo (Ministerio de Salud – Dirección General de Promoción y Prevención. 2000).

La infección por Epstein Barr dura toda la vida, y cuando tiene lugar en infantes, es asintomática. Sin embargo, en adolescentes puede presentar el síndrome de mononucleosis infecciosa, el cual es causado principalmente por Epstein Barr (80% de los casos), aunque también puede darse, en algunos casos, por citomegalovirus, HIV, o *Toxoplasma gondii* (un protozooario) (Fica, 2003)(Brenzel-Pesce et al., 2002; Fica, 2003). Una vez se adquiere el virus, el periodo de incubación de este, antes de que se empiecen a dar los síntomas, es de 30 a 50 días. Además de este síndrome, el VEB ha sido asociado como un agente causal o cofactor en un amplio rango de enfermedades, principalmente en linfoma de Burkitt, desórdenes linfoproliferativos, linfomas de células B y T, cáncer de sistema nervioso, carcinoma nasofaríngeo, algunos timomas, en leucoplasia vellosa oral, cáncer de cuello y cabeza (Straus and Cohen 1993; Veitía et al., 2015) y también se ha asociado con enfermedades periodontales (Echeverría et al., 2007) e incluso con pacientes que presentan esclerosis múltiple, como un posible agente que vuelve más susceptible a sus hospederos para el desarrollo de esta enfermedad (Bermudez-Morales et al., 2016) Para detectar este virus, se han usado diferentes técnicas, desde anticuerpos, como el IgM VCA (Viral Capside Antigen), cultivos virales, pruebas de anticuerpos heterófilos, hasta pruebas más rápidas y sensibles como la PCR punto final o la PCR en tiempo real (Fica, 2003). Un estudio realizado por el laboratorio de patología molecular del registro poblacional de cáncer de Cali, de donde proceden los datos de detección del VEB de la presente propuesta, estandarizo la detección del virus usando la técnica de PCR en tiempo real (Giraldo-Ocampo et al., 2018), reportando un porcentaje de detección del VEB del 45% con un límite mínimo de detección del $26,3 \times 10^{-3}$ ng/uL de ADN, diez veces menor al compararlo con la técnica de PCR punto final, lo anterior

sugiere que el porcentaje de positividad para el virus por las técnicas de PCR puede estar afectado por el número de partículas virales presentes en la muestra biológica, e igualmente, el porcentaje de detección puede ser afectado por la dinámica de infección del VEB y si está en fase de latencia o lítica.

Se desarrolló un meta-análisis en el que se observó que el humo de cigarrillo incrementa el riesgo de desarrollo de cáncer gástrico con presencia del VEB. En éste meta-análisis, la razón de probabilidades de pacientes positivos para VEB y consumidores de cigarrillo fue de 2,2 (IC: 1,6-3,2) y evidencio que hay mayor frecuencia de cáncer gástrico en fumadores habituales (OR = 1,6) que en ex fumadores (OR = 1,3). En conclusión, este estudio confirma la importancia significativa del hábito del cigarrillo y lo considera un factor de alto riesgo en el desarrollo de cáncer gástrico por presencia del VEB. (Arriagada 2018)

3.5. Modelos de regresiones aplicadas al estudio de eventos discretos

Los estudios epidemiológicos se basan en la comparación de grupos que tienen diferentes distribuciones de uno o más factores de riesgo para una enfermedad o resultado de interés. Por lo tanto, para estimar correctamente el efecto de la exposición sobre la ocurrencia de un desenlace, se requieren métodos para controlar el efecto de otros factores de riesgo que actúan como variables de confusión para la asociación de interés (Woodward M. 2005). En el análisis estadístico, el evento discreto corresponde a una variable dependiente dicotómica, por ejemplo, detección del VEB positiva o negativa. Los modelos de regresiones son herramientas que permite describir una relación entre variables independientes de tal manera que, si hay una asociación entre ellas, se pueda predecir (con algún margen de error) el valor de la variable dependiente dado que se conoce el valor de al menos una variable independiente (Eberly LE. 2007).

Uno de los modelos de regresión es la distribución de Poisson, la cual describe la frecuencia esperada de un conjunto de probabilidades para una variable discreta (Hosmer DW, 2013). En cada punto de esta distribución, se representa la probabilidad de que un determinado número de eventos ocurra durante un periodo de tiempo en un espacio o población especificada. La aplicación más común de los modelos de regresión de Poisson es la estimación de tasas relativas o razones de tasas (RT), ya sea crudas o ajustadas por diversas variables de exposición. Así, la regresión de Poisson permite modelar el conteo de eventos en relación con una determinada unidad de observación, es decir, permite analizar dicho conteo dividido por alguna medida de la unidad de exposición. Una característica de la distribución de Poisson es que la tasa promedio y su varianza son iguales. Sin embargo, en ciertas circunstancias la varianza es mayor, fenómeno conocido como sobre dispersión (Coxe et al., 2009).

Otro modelo de regresión es la distribución binomial, la cual se utiliza para variables dicotómicas, donde el resultado sólo puede adoptar uno de dos valores posibles, por ejemplo, detección del VEB vs no detección. En estos casos, la regresión binomial (o log-binomial) modela el logaritmo de una proporción (p), que bien podría ser la incidencia o la prevalencia de una enfermedad (Barros et al., 2003). En este caso la medida de asociación sería el riesgo relativo (RR), si los datos fueron recolectados en estudios de cohorte, es decir si la proporción es una incidencia. Por otra parte, si el estudio corresponde a un corte transversal y la proporción es una prevalencia, la medida de asociación sería una razón de prevalencia (RP). Igual que la regresión log-binomial existe la logística, la cual modela un desenlace dicotómico utilizando una transformación de la variable dependiente basada en logaritmos. Sin embargo, la regresión logística modela odds y, por tanto, la medida de asociación es el Odds Ratio (o razón de oportunidad) y no el RR o el RP.

En algunas ocasiones, el modelo binomial no consigue que todas las probabilidades predichas se mantengan dentro del intervalo de cero a uno (Barros

et al., 2003). Esto puede ocurrir porque el modelo es inapropiado o por variación aleatoria en grupos con probabilidades cercanas a la unidad. Cuando esto ocurre, los programas acaban realizando iteraciones sucesivas de forma indefinida sin alcanzar una convergencia en un modelo razonable. En estos casos se utiliza la regresión de Poisson incluyendo la variable dependiente dicotómica como si fuera un conteo sin especificar una medida de la magnitud de la exposición, para lo anterior se recomienda utilizar una estimación robusta de la varianza para obtener intervalos de confianza dentro cero y uno.

En estudios donde se comparan diferentes métodos de regresión, las estimaciones de OR obtenidas utilizando los modelos de regresión logística fueron cercanas a las estimaciones de PR cuando la prevalencia del evento fue baja, aunque incluso entonces hubo una tendencia para que el OR fuera más alto que la PR. Sin embargo, se sabe que la OR sobrestima la RP cuando la prevalencia es moderada o alta (por ejemplo, RPs superiores al 10%) (Szklo y Nieto, 2012).

3.6. Criterios de información AIC y BIC para la selección de modelos

Existen diversos criterios para determinar la bondad de ajuste del modelo elegido durante el proceso de modelado. Para comparar modelos, entre los más usados están el Criterio de Información de Akaike (AIC) y el Bayesiano (BIC), especialmente, estos se hallan implementados en la mayor parte de los programas que ajustan modelos mixtos (Vallejo et al., 2010). El AIC permite determinar con qué eficiencia los modelos se ajustan a una base de datos (Noguera et al. 2008). El criterio de selección es escoger modelos con valores más bajos de AIC (Balzarini et al. 2005). Para el BIC o criterio de información de Schwarz se diferencian del AIC en que incorporan información externa al estudio. Con esta información y con los datos observados se estima una distribución de probabilidad

para la magnitud efecto que se está investigando (Díaz, 2008). El criterio para elegir el mejor modelo es el mismo que el AIC: el que tenga el menor valor de BIC (Carrero et al. 2008).

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Determinar los factores asociados a la presencia del Virus Epstein Barr (VEB) en cavidad oral de estudiantes de 14-17 años de colegios de Cali.

4.1.1. Objetivos específicos

- Determinar la asociación entre las características sociodemográficas con la presencia de VEB en cavidad oral en estudiantes de 14-17 años de colegios de Cali.
- Determinar la asociación entre la higiene y salud oral con la presencia de VEB en cavidad oral en estudiantes de 14-17 años de colegios de Cali.
- Determinar la asociación entre el comportamiento sexual con la presencia de VEB en cavidad oral en estudiantes de 14-17 años de colegios de Cali.
- Determinar la asociación entre el consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol con la presencia de VEB en cavidad oral en estudiantes de 14-17 años de colegios de Cali.

5. Metodología

La presente propuesta de investigación realizó un análisis epidemiológico de la información almacenada en una base de datos bajo la custodia del grupo de investigación del Registro Poblacional de Cáncer de Cali (RPCC) con el aval de vicerrectoría de investigación de la Universidad del Valle, que contiene resultados sobre la detección del VEB en muestras de cavidad oral de estudiantes entre los 14 a 17 años de la ciudad de Cali; e información socio-demográfica, de hábitos de higiene y salud oral, comportamiento sexual, consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol de esta mismo grupo poblacional para los años 2015-2016.

5.1. Tipo de estudio

La presente investigación se llevó a cabo mediante un diseño transversal de análisis de datos obtenidos del estudio “Detección del Virus Epstein Barr en escolares adolescentes en la ciudad de Cali, Colombia”, con aval del comité institucional de ética para la investigación con humanos de la facultad de salud de la Universidad del Valle, número de aprobación 008-017, del año 2017. Y del estudio: “Efecto de la vacunación contra la infección oral por el VPH16 en estudiantes de 14 a 17 años en colegios de secundaria de la ciudad de Cali”. con aval del comité institucional de ética para la investigación con humanos de la facultad de salud de la Universidad del Valle, número de aprobación 011-014 del año 2014.

5.2. Procedencia de la información de la base de datos y área de estudio

Tanto la muestra biológica como la información epidemiológica consignada en la base de datos sobre características sociodemográficas y factores de riesgo fueron obtenidas del estudio previo: “Efecto de la vacunación contra la infección oral por el VPH16 en estudiantes de 14 a 17 años en colegios de secundaria de la ciudad de Cali”, en donde participaron 1885 estudiantes entre los 14 a 17 años de 21 colegios de las cinco zonas de la ciudad de Santiago de Cali (figura 1) durante el año 2015. El muestreo fue no probabilístico ya que se invitó a instituciones educativas a través de la secretaria de educación municipal de Cali inscritas a esta dependencia, por lo tanto, la toma de las muestras biológicas y la aplicación de las encuestas se realizó por conveniencia en los colegios que permitieron que sus estudiantes fueran invitados. Los estudiantes para poder participar en el estudio debían cumplir con los siguientes criterios:

De inclusión

- Estudiantes de secundaria matriculados en Instituciones educativas inscritas ante la secretaría de educación municipal de Cali con edades entre los 14 a 17 años.
- Estudiantes que aceptaran a participar en el estudio mediante lectura y firma de un asentimiento informado.

De exclusión

- Estudiantes a quienes su representante legal negó su participación en el estudio al leer y no firmar el consentimiento informado.

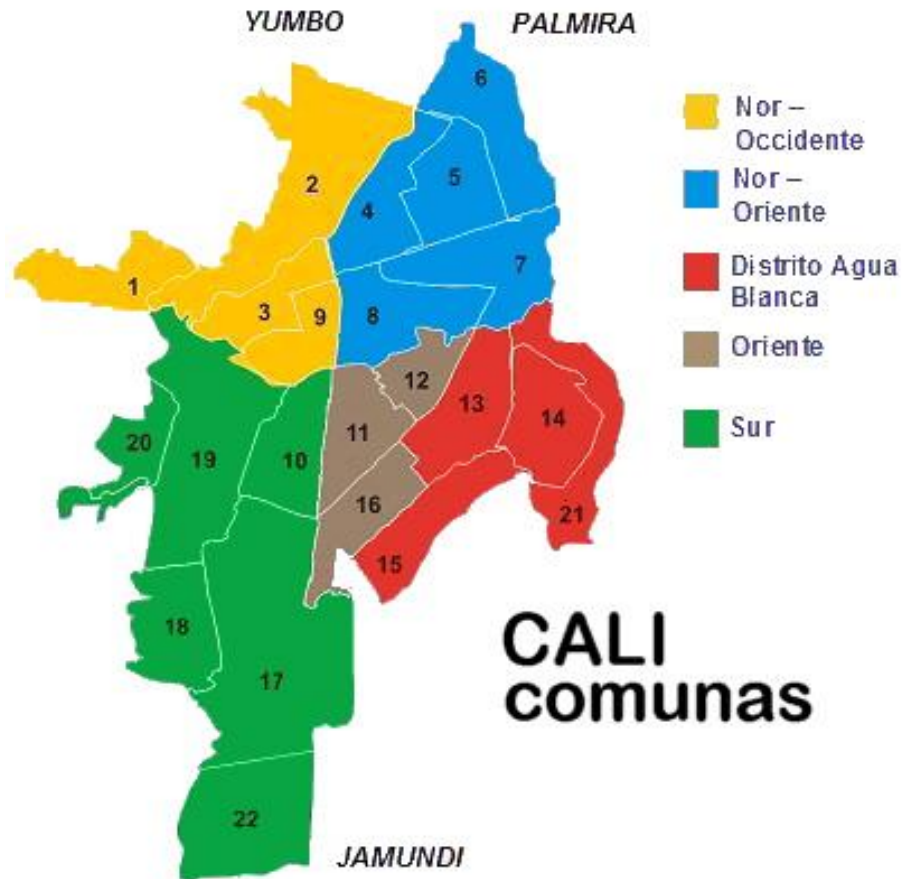


Figura 1 Comunas de Cali distribuidas en las 5 zonas de la ciudad. Fuente: Alcaldía Santiago de Cali. Mapas y planos de Santiago de Cali.

La toma de la muestra biológica consistió en un lavado de la cavidad oral por enjuague y gárgaras durante 30 segundos y posterior extracción del material genético usando el kit de extracción “PrepMan® Ultra Sample Preparation Reagent” de applied Biosystems™, siguiendo las instrucciones del fabricante. Para proteger la privacidad y confidencialidad de los estudiantes en ningún momento durante la recolección de la muestra o aplicación de la encuesta se les preguntó el nombre, además, la encuesta fue auto diligenciada. La muestra biológica y la encuesta de cada estudiante fueron marcadas con una misma codificación para ser identificadas en los análisis posteriores. Importante, para

poder utilizar la muestra biológica y la información recolectada en la encuesta en estudios futuros como el presente, el representante legal debía autorizarlo marcando afirmativamente a la pregunta sobre este requerimiento consignada en el consentimiento informado.

La información molecular de la base de datos sobre la detección del VEB en los estudiantes se obtuvo del estudio previo: “Detección del Virus Epstein Barr en escolares adolescentes en la ciudad de Cali, Colombia”. En este estudio las muestras biológicas para poder ser analizadas debían cumplir con los siguientes criterios:

De inclusión

- Ser una muestra biológica recolectada y almacenada en el estudio: “Efecto de la vacunación contra la infección oral por el VPH16 en estudiantes de 14 a 17 años en colegios de secundaria de la ciudad de Cali”

De exclusión

- En el consentimiento informado, el representante legal del estudiante no autorizaba el uso de la muestra biológica para estudios futuros.

La detección del VEB se realizó con los siguientes métodos moleculares: primero la detección del ADN viral se realizó por PCR convencional usando los cebadores VEB-F; 5'-CCT GGT CAT CCT TTG CCA-3' y VEB-R; 5'-TGC TTC GTT ATA GCC GTA GT-3' propuestos por Kato *et al.*, 2015. La reacción de PCR convencional amplificó un fragmento de 95 pb y se llevó a cabo en un volumen final de 20 µL con las siguientes concentraciones finales: buffer Green GoTaq 1X, 1,9 mM MgCl₂, 0,2 mM dNTP's, 0,25 µM de cada cebador, 1 U de Taq polimerasa (BioTaq, Boline) y agregando 1 µL (~50 ng/µL) de ADN. La amplificación se realizó en un termociclador Swift TM MiniPro Thermal Cyclers, empleando las siguientes condiciones: desnaturalización inicial a 95°C por 2 min seguido de 40 ciclos de

95°C por 15 seg, 60°C por 15 seg y 72°C por 30 seg; con una extensión final por 2 min a 72°C. El producto amplificado se corrió en gel de agarosa al 3%, con una concentración de 1:10000X del intercalante EZ-Vision®, mediante electroforesis por 50 min a 100 voltios, usando buffer de corrida TBE 1X. El gel se visualizó mediante un transiluminador UV. Para el control negativo se adicionó agua miliQ en lugar de ADN. El límite de detección mínimo de la PCR convencional se evaluó realizando una serie de diluciones (10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4}) de un control positivo para VEB que previamente había sido cuantificado y validado por secuenciación directa con el método de sanger y un análisis de porcentajes de identidad mediante el algoritmo BLASTn mediante el alineamiento con secuencias de referencia de VEB almacenadas en los repositorios del National Center for Biotechnology Information (NCBI) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy/?term=EBV>).

Las muestras de ADN con un resultado negativo para el análisis por PCR convencional, se evaluaron nuevamente por PCR en tiempo real con los mismos cebadores, usando un termociclador CFX96 Touch™ Real-Time PCR (Bio-Rad): desnaturalización inicial a 95°C por 10 seg, seguido de 40 ciclos 95°C por 5 seg y 60°C por 30 seg, con una extensión final de 72°C por 5 min. La reacción se realizó en un volumen final de 20 µL conteniendo 10 µL de SYBR Green master Mix (por recomendación del fabricante, Bio-Rad), 0.4 µM de cada cebador y 1 µL (~50 ng/µL) de ADN. La especificidad de la amplificación se confirmó mediante el análisis de las curvas de disociación (Melting) de las muestras. Para esta prueba igual se evaluó el límite de detección mínimo de la PCR en tiempo real con una serie de diluciones (10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4}) del control positivo (figura 2).

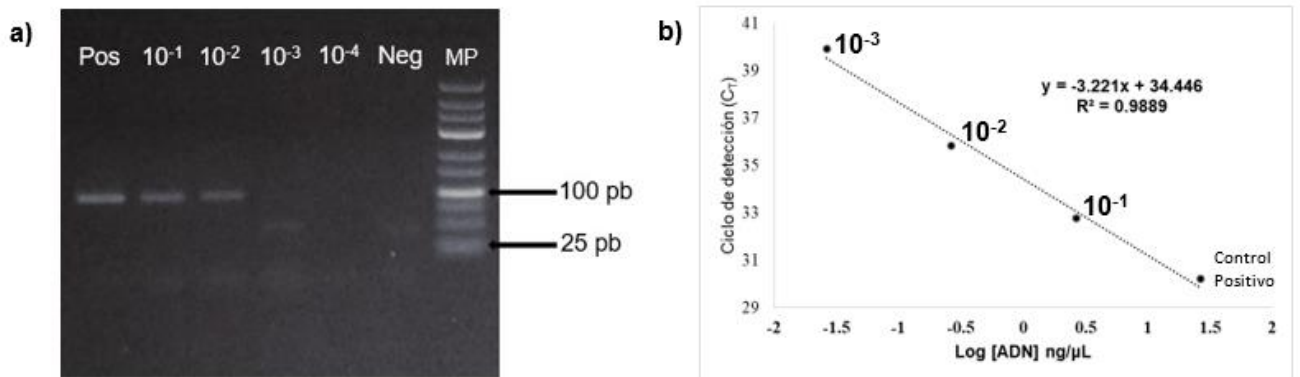


Figura 2 Curva de detección mínima de: a) PCR convencional y b) PCR en tiempo real. Pos: control positivo, 26.6 ng/μL de ADN, Neg: control negativo, MP: marcador de peso de 25 pb, 10⁻¹: 26.6 x 10⁻¹ ng/μL, 10⁻²: 26.6 x 10⁻² ng/μL, 10⁻³: 26.6 x 10⁻³ ng/μL, 10⁻⁴: 2

5.3. Diseño y manejo de las bases de datos

Los registros fueron revisados e ingresados en la base de datos del estudio: “Efecto de la vacunación contra la infección oral por el VPH16 en estudiantes de 14 a 17 años en colegios de secundaria de la ciudad de Cali”, en formato Excel®. La información concerniente a los resultados moleculares de detección del VEB también fue registrada y contrastada con las encuestas auto diligenciales de acuerdo con el código de identificación asignado a cada participante desde el inicio del estudio.

5.4. Administración de los datos y control de calidad.

Para el control de calidad de la información recolectada, se aplicó un Procedimiento Operativo Estandarizado (POE) específico, con el objetivo de verificar la consistencia y plausibilidad de los valores de las variables, para generar de esta forma bases de datos depuradas. Posteriormente, se

construyeron las bases de datos con las variables necesarias para desarrollar los análisis de interés. La información para el presente estudio fue entregada en dos bases de datos, una con la información de las encuestas auto diligenciadas, y otra correspondiente, a los resultados de detección molecular del VEB. Para generar la base de dato único se tuvo en cuenta la concordancia del código de identificación asignado en el momento en que el estudiante inició su participación en el estudio. Igualmente se realizó un control de concordancia en las variables derivadas de la encuesta y se tuvo acceso a la encuesta poblacional en medio físico, en caso de requerir revisión en papel de lo reportado en las bases de datos que disminuyó sesgos por errores en la digitación. Más del 90% de las variables fueron contestadas en su totalidad.

5.5. Población y muestra

5.5.1. Población Estudio

La población de estudio para la presente investigación corresponde a 1565 adolescentes escolarizados entre 14 y 17 años pertenecientes a instituciones educativas de la ciudad de Cali que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

5.5.2. Población objeto

La población objeto para el presente estudio corresponde a adolescentes escolarizados pertenecientes a instituciones educativas de la ciudad de Cali.

5.6. Muestra del estudio

5.6.1. Criterios de inclusión

- Ser registros de características sociodemográficas, hábitos de higiene y salud oral, comportamiento sexual, consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol consignada en la base de datos del estudio: “Efecto de la vacunación contra la infección oral por el VPH16 en estudiantes de 14 a 17 años en colegios de secundaria de la ciudad de Cali”.
- Ser registros sobre la detección del VEB consignada en la base de datos del estudio: “Detección del Virus Epstein Barr en escolares adolescentes en la ciudad de Cali, Colombia”.

5.6.2. Criterios de exclusión

- Registros en la base de datos que no tenga autorización por el representante legal en el consentimiento informado para su uso en estudios futuros.

5.7. Marco Muestral

El marco muestral para este análisis secundario correspondió a una muestra de registros de una base de datos bajo la custodia del grupo de investigación del Registro Poblacional de Cáncer de Cali (RPCC) con el aval de vicerrectoría de investigación de la Universidad del Valle, la cual contenía 1565 registros para el 2015-2016 sobre la detección del VEB en muestras de cavidad oral de estudiantes entre los 14 a 17 años de la ciudad de Cali e información socio-demográfica,

hábitos de higiene y salud oral, comportamiento sexual, consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol.

5.8. Tamaño de muestra

El tamaño de muestra de los registros fue de 1565, la cual se determinó para la ejecución de pruebas bilaterales de comparación de proporciones con un nivel de confianza $(1 - \alpha)$ del 95% y un poder estadístico del 80%. El cálculo se realizó en el servidor de internet de libre acceso para el cálculo de tamaño de muestra para la comparación de dos proporciones de la unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. (<https://www.fisterra.com/mbe/investiga/9muestras/9muestras2.asp>). La fórmula que utiliza el servidor es la siguiente:

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)}$$

Donde:

- n = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- Z_{α} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado
- Z_{β} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado
- p_1 = Valor de la proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual.
- p_2 = Valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica.

El porcentaje de detección de VEB en cavidad oral en estudiantes de secundaria del 45% reportada por Giraldo-Ocampo *et al.*, (2018) fue tomado como valor p_1 , mientras que para el valor p_2 se asumió igual a 0,5 por ser una proporción no

determinada para la detección de VEB asociada con los factores de riesgo del estudio.

5.9. Análisis estadístico

5.9.1. Variables

Variable dependiente

Tabla 1 Detección - presencia del VEB

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles	Método de recolección
Detección- Presencia del virus de Epstein Barr en participantes del estudio.	Detección mediante técnica de PCR en tiempo real del virus de Epstein Barr	Categórica nominal	Presente Ausente	Prueba de PCR para detección del virus

Variables Independientes

Tabla 2 Componente información sociodemográfica

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles	Método de recolección
Edad	Edad del paciente en años cumplidos	Cuantitativa discreta	14, 15, 16, 17.	Encuesta
Genero	Sexo del estudiante	Categórica nominal	Masculino Femenino	Encuesta
Grado en	Grado académico	Categórica	Sexto, séptimo,	Encuesta

curso	que actualmente cursa el estudiante.	ordinal	octavo, noveno, decimo y once.	
-------	--------------------------------------	---------	--------------------------------	--

Tabla 3 Componente Higiene y salud oral

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles	Método de recolección
Enjuague bucal	Frecuencia del uso de enjuague bucal en los últimos seis meses.	Categórica ordinal	Nunca 1 vez al día 2 o más veces al día	Encuesta
Cepillado dental	Frecuencia del cepillado dental en los últimos seis meses.	Categórica ordinal	Nunca 1 vez al día 2 o 3 veces al día Más de 3 veces al día	Encuesta
Sangre en encías	Frecuencia del sangrado de las encías al realizar el cepillado dental	Categórica ordinal	Nunca Algunas veces Siempre	Encuesta
Aparatología dental	Uso de brackets o retenedores en los estudiantes	Categórica nominal	Si No	Encuesta
Exodoncia	Exodoncias en los últimos 12 meses	Categórica nominal	Si No	Encuesta
Lesiones en boca	Lesiones en boca tales como sapos, herpes, heridas o placas	Categórica nominal	Si No	Encuesta
Piercing en la boca	Uso de piercing	Categórica nominal	Si No	Encuesta
Enfermedades en garganta	En el último año ha sufrido de amigdalitis o faríngeo-amigdalitis	Categórica nominal	Si No	Encuesta

Tabla 4 Componente comportamiento sexual

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles	Método de recolección
Besos con estudiantes de la misma institución	Besos con estudiantes de la misma institución en los últimos 6 meses.	Categórica nominal	Si No	Encuesta
Cuantos estudiantes ha besado	Número de estudiantes que ha besado.	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, 3, 4, >4	Encuesta
Contacto entre lenguas	Cuando se besan hay contacto entre lenguas	Categórica ordinal	No he besado Nunca Algunas veces Siempre	Encuesta
Experiencia sexual	Ha iniciado relaciones sexuales	Categórica nominal	Si No	Encuesta
Uso de condón	La última relación sexual uso condón.	Categórica nominal	No he tenido experiencias sexuales Si No	Encuesta
Número de estudiantes con los que ha tenido experiencias sexuales	Número de estudiantes de la misma institución educativa con los que ha tenido relaciones sexuales	Categórica ordinal	No he tenido experiencias sexuales No he tenido experiencias sexuales con estudiantes 1 persona 2 personas 3 personas >3 personas	Encuesta
Tipo de Experiencia Sexual	Tipo de Experiencia Sexual con los compañeros del colegio	Categórica nominal	No he tenido experiencias sexuales No he tenido experiencias sexuales con estudiantes Heterosexuales Homosexuales Bisexuales	Encuesta

Tipo de sexo practicado	Tipo de sexo practicado con los compañeros del colegio	Categórica nominal	No he tenido relaciones No he tenido experiencias sexuales con estudiantes Sexo Oral Sexo Genital Sexo Oral + Genital Otros	Encuesta
-------------------------	--------------------------------------------------------	--------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------

Tabla 5 Componente consumo de cigarrillos y alcohol

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles	Método de recolección
Frecuencia del consumo de cigarrillo	En el último mes con qué frecuencia es el consumo del cigarrillo.	Categórica Ordinal	Nunca he fumado No he fumado en los últimos 30 días Menos de 1 vez al día 1 vez al día Entre 2 y 4 veces al día Más de 4 veces al día.	Encuesta
Frecuencia del consumo de marihuana	En el último mes con qué frecuencia es el consumo de marihuana.	Categórica ordinal	Nunca he fumado No he fumado en los últimos 30 días Menos de 1 vez al día 1 vez al día Entre 2 y 4 veces al día Más de 4 veces al día.	Encuesta
Frecuencia del consumo de licor	En el último mes con qué frecuencia es el consumo de licor.	Categórica ordinal	Nunca he bebido No he bebido en los últimos 30 días Menos de 1 vez al día 1 vez al día	Encuesta

			Entre 2 y 4 veces al día Más de 4 veces al día.	
--	--	--	----------------------------------------------------	--

5.9.2. Plan de análisis

Se realizó una revisión y un control de calidad a la base de datos referida por el RPCC. De acuerdo con el diccionario de variables se tuvo en cuenta datos ausentes, datos duplicados, datos por fuera de la identificación o no permitidos, así como la coherencia entre las variables.

Para la descripción de las variables de cada componente del estudio se calcularon sus frecuencias y respectivos intervalos de confianza al 95% por ser variables categóricas.

Para el análisis bivariado se realizaron estimaciones de asociación entre la variable dependiente y las variables independientes categóricas a través de un análisis bivariado de tablas de 2 x 2 en el caso de las variables dicotómicas, con la prueba de χ^2 ; y de tablas 2 x R para las variables politómicas, con la prueba de Fisher. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Modelos de regresión

La variable resultado del estudio:

Detección de VEB: variable dicotómica de presencia o ausencia de VEB en muestras de ADN extraídas de enjuague oral de los estudiantes participantes en el estudio. Como el porcentaje de exposición de VEB en cavidad oral del estudio fue 38.40% con un IC: 95% de 36.02 a 40.84; se seleccionó la modelación con

regresión Poisson robusta, calculando las Razones de Prevalencias (RP) según las variables seleccionadas.

Como la variable resultado es dicotómica, se utilizó una regresión Poisson robusta para estudios transversales para analizar la relación entre la presencia/ausencia del VEB y los variables de exposición

El modelo de regresión de Poisson también es adecuado para el análisis de datos de frecuencia que ocurren por alguna unidad de observación, por ejemplo, un periodo de tiempo específico (Warner, 2015; Espelt et al, 2017).

Este método multivariado tiene un rango de usos, pero el principal es la comparación de tasas entre circunstancias (por ejemplo, tiempo histórico, es decir, años 2002 a 2011) o entre características específicas de subgrupos (por ejemplo, adolescentes más jóvenes y mayores). También se puede utilizar para el control de confusores y para proporcionar estimaciones de población con intervalos de confianza (IC) (Warner, 2015; Espelt et al, 2017).

La estimación de la razón de prevalencias utilizando modelos de regresión Poisson con varianza robusta, basada en la estimación sándwich de Huber, ha demostrado ser correcta y robusta en diferentes situaciones experimentales, tales como el uso de diferentes valores de prevalencia (prevalencia baja, moderada o alta) o estimando varios modelos (crudos y ajustados). (Warner, 2015; Espelt et al, 2017).

La medición de la magnitud de la asociación de las variables se hizo por medio de un análisis múltiple, ajustando por las demás variables. Para el análisis multivariado se incluyeron las variables con el valor $p < 0.2$.

5.10. Consideraciones éticas

El presente proyecto se encuentra bajo la normatividad de la resolución 8430 de 1993 por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Acogiéndonos a estos parámetros la presente investigación se clasifica como una investigación con riesgos menores al mínimo, debido a que es un análisis secundario de datos de una investigación que fue aprobada previamente por el comité de ética de la Universidad de Valle. Con el fin de garantizar la confidencialidad de los participantes, la base de datos que suministra el proyecto macro no contiene variables de identificación civil que comprometan la privacidad de los jóvenes participantes.

6. Resultados

El análisis de control de calidad de la base de datos no modificó el número total de 1565 registros de la población objeto del estudio. La variable de respuesta, el porcentaje de exposición de VEB en cavidad oral del estudio del 38.40% con un IC: 95% de 36.02 a 40.84.

6.1. Descripción de los componentes del estudio

En la tabla 6 se describen las variables del componente sociodemográfico. De los 1565 registros del estudio, 884 corresponden a estudiantes de sexo femenino (56.5%) y 681 al sexo masculino (43.5%). Con relación a la variable de edad, el grupo de los 15 años presentó el mayor número de registros, con 468 para un 29.9 por ciento y la de menor fue del grupo de los 17 años, con 261 para un 16.7 por ciento. Para la variable grado escolar, la mayoría de los registros corresponden al grado décimo, con 516 para un 32.9 por ciento, en contraste, se obtuvieron pocos registros del grado sexto, sólo cuatro para un 0.3 por ciento.

Tabla 6 Descripción de las variables categóricas según el componente sociodemográfico

Variables Sociodemográficas	Total de participantes N = 1565	Porcentaje (%)	Intervalo de Confianza al 95%
Sexo			
Femenino	884	56.48	54.01 - 58.93
Masculino	681	43.52	41.07 - 45.99

Edad (años)			
14	445	28.43	26.25 - 30.72
15	468	29.90	27.68 - 32.22
16	391	24.98	22.90 - 27.19
17	261	16.69	14.91 - 18.61

Grado en curso			
Sexto	4	0.26	0.10 - 0.68
Séptimo	20	1.28	0.83 - 1.97
Octavo	249	15.91	14.78 - 17.81
Noveno	465	29.71	27.50 - 32.03
Decimo	516	32.97	30.68 - 35.34
Undécimo	311	19.87	17.97 - 21.93

En la tabla 7 se describen las variables del componente de higiene y salud oral. De los 1565 registros del estudio, los mayores porcentajes para cada una de las variables analizadas fueron: 1014 reportaron cepillarse con una frecuencia de dos veces al día, para un 64.8 por ciento; 826 de los estudiantes presentaron sangrado en las encías en el momento de cepillarse, para un 52.8%; 695 registros correspondieron a estudiantes que reportaron usar enjuague bucal una vez al día, para un 44.4 por ciento; 1110 no habían usado aparatos dentales, para un 70.9 por ciento; 1365 no presentaban extracción de dientes en el último año para un 87%; 1362 reportaron nunca haber usado piercing en la boca, para un 87 por ciento; 815 afirmaron haber tenido lesiones en la boca como aftas, para un 52 por ciento; y 1096 no reportaron haber tenido enfermedades en la garganta el último año, para un 70 por ciento.

Tabla 7 Descripción de las variables categóricas según el componente de Higiene y Salud Oral

Variables de Higiene y Salud Oral	Total de participantes N = 1565	Porcentaje (%)	Intervalo de Confianza al 95%
Cepillado dental en los últimos 6 meses			
Nunca	3	0.19	0.06 - 0.59
Una vez al día	114	7.28	6.10 - 8.68
2 a 3 veces al día	1014	64.79	62.39 - 67.12
> de 3 veces al día	434	27.74	25.57 - 30.01
Sangrado de encías después del cepillado			
Nunca	710	45.37	42.91 - 47.85
Algunas veces	826	52.78	50.30 - 55.25
Siempre	29	1.85	1.29 - 2.65
Enjuague bucal en los últimos 6 meses			
Nunca	482	30.80	28.56 - 33.13
Una vez al día	695	44.41	41.96 - 46.89
> 2 veces al día	388	24.79	22.71 - 27.00
Uso de aparatología dental en los últimos 6 meses			
No	1110	70.93	68.62 - 73.12
Si	455	29.07	26.87 - 31.38
Exodoncia en el último año			
No	1365	87.22	85.47 - 88.79
Si	200	12.78	11.21 - 14.53

Uso de piercing en la Boca			
No	1362	87.03	85.27 - 88.60
Si	203	12.97	11.39 - 14.73
Lesiones en la boca			
No	750	47.92	45.45 - 50.40
Si	815	52.08	49.60 - 54.55
Enfermedades en garganta en el último año			
No	1096	70.03	67.71 - 72.25
Si	469	29.97	27.75 - 32.29

En la tabla 8 se describen las variables del componente de comportamiento sexual. De los 1565 registros del estudio, 856 de los estudiantes reportaron haber besado en la boca a compañeros de la institución educativa en los últimos 6 meses, para un 54.7 por ciento; de estos 387 reportaron haber besado solo un compañero del colegio, para 24.7 por ciento; además, 530 reportó que cuando besaba había contacto entre lenguas, para un 33.9 por ciento.

Igualmente, en los 1565 registros se encontró que 569 estudiantes que presentaban experiencias sexuales, para un 36 por ciento. De estos, 345 reportaron usar preservativos como el condón en sus experiencias sexuales, para un 22 por ciento. Además, 191 de los participantes reportaron haber tenido experiencias sexuales con compañeros del colegio, para un 12 %; de los cuales, 152 reportaron haber tenido experiencias sexuales con un compañero del colegio, para un 9.7 por ciento; 182 reportaron haber tenido experiencias sexuales

heterosexuales con sus compañeros; y el tipo de práctica sexual más efectuada reportada fue el sexo genital combinada con el sexo oral, 80 estudiantes para un 5 por ciento.

Tabla 8 Descripción de las variables categóricas según el componente de Comportamiento Sexual

Variables de Comportamiento Sexual	Total de participantes N = 1565	Porcentaje (%)	Intervalo de Confianza al 95%
Besos en la boca con compañeros del colegio en los últimos 6 meses			
No ha besado	709	45.30	42.84 - 47.78
Si ha besado	856	54.70	52.21 - 57.15
Número de compañeros del colegio que ha besado en la boca			
No ha besado	709	45.30	42.85 - 47.78
1 compañero	387	24.73	22.65 - 26.93
2 compañeros	205	13.10	11.51 - 14.86
3 compañeros	115	7.35	6.15 - 8.75
4 compañeros	44	2.81	2.10 - 3.76
> 4 compañeros	105	6.71	5.56 - 8.06
Besos en la boca con contacto de lengua con compañeros del colegio			
No ha besado	709	45.30	42.85 - 47.78
Ha besado sin contacto	168	10.73	9.29 - 12.37
Algunas veces hay contacto	530	33.87	31.56 - 36.25
Siempre ha contacto	158	10.10	8.70 - 11.69
Experiencia Sexual (ES)			

No ha tenido	996	63.64	61.22 - 65.99
Si ha tenido	569	36.36	34.01 - 38.77

Uso de preservativo en la ES

No ha tenido ES	996	63.64	61.22 - 65.99
No uso de condón	224	14.31	12.66 - 16.14
Si uso de condón	345	22.05	20.06 - 24.17

ES con compañeros del colegio en los últimos 6 meses

No ha tenido ES	996	63.64	61.22 - 65.99
No ha tenido ES con compañeros del colegio	378	24.15	22.09 - 26.34
Si ha tenido	191	12.21	10.67 - 13.92

Número de compañeros del colegio con que has tenido ES

No ha tenido ES	996	63.64	61.22 - 65.99
No ha tenido ES con compañeros del colegio	378	24.15	22.09 - 26.34
1 compañero	152	9.71	8.34 - 11.28
2 compañeros	22	1.40	0.93 - 2.13
3 compañeros	8	0.53	0.26 - 1.02
> 3 compañeros	9	0.57	0.30 - 1.10

Tipo de ES con los compañeros del colegio

No ha tenido ES	996	63.64	61.22 - 65.99
No ha tenido ES con compañeros del colegio	378	24.15	22.09 - 26.34
Heterosexual	182	11.62	10.13 - 13.31

Homosexual	5	0.32	0.13 - 0.77
Bisexual	4	0.26	0.09 - 0.68
Tipo de sexo practicado con los compañeros del colegio			
No ha tenido ES	996	63.64	61.22 - 65.99
No ha tenido ES con compañeros del colegio	378	24.15	22.09 - 26.34
Sexo Oral	16	1.02	0.63 - 1.66
Sexo Genital	71	4.54	3.61 - 5.69
Sexo Oral + Genital	94	6.01	4.93 - 7.29
Otros	10	0.64	0.34 - 1.18

En la tabla 9 se describen las variables del componente de consumo de cigarrillos de tabaco y marihuana e ingesta de alcohol. De los 1565 registros del estudio, la gran mayoría de estudiantes reportaron no haber consumido de cigarrillos de tabaco, 1256 para un 80 por ciento y 1328 para un 85 por ciento. En contraste, solo 457 estudiantes reportaron no haber ingerido alcohol, para un 29 por ciento.

Tabla 9 Descripción de las variables categóricas según el componente de consumo de cigarrillos de tabaco y marihuana e ingesta de alcohol

Variables de Consumo de Cigarrillos y Alcohol en los últimos 30 días	Total de participantes N = 1565	Porcentaje (%)	Intervalo de Confianza al 95%
Consumo de cigarrillos de tabaco			
Nunca ha fumado	1256	80.25	78.21 - 82.15
No ha fumado en los últimos 30 días	228	14.57	12.90 - 16.41

Menos de una vez al día	42	2.68	1.99 - 3.61
Una vez al día	26	1.66	1.13 - 2.43
Más de una vez al día	13	0.83	0.48 - 1.42
Consumo de cigarrillos de marihuana			
Nunca ha fumado	1328	84.86	82.99 - 86.55
No ha fumado en los últimos 30 días	148	9.46	8.10 - 11.01
Menos de una vez al día	43	2.74	2.04 - 3.68
Una vez al día	34	2.17	1.56 - 3.03
Más de una vez al día	12	0.77	0.43 - 1.34
Ingesta de alcohol			
Nunca ha bebido	457	29.20	27.00 - 31.50
No ha bebido en los últimos 30 días	530	33.87	31.56 - 36.25
Menos de una vez al día	363	23.19	21.17 - 25.35
Una vez al día	158	10.09	8.70 - 11.69
Más de una vez al día	57	3.64	2.82 - 4.69

6.2. Análisis Bivariado

Tabla 10 Análisis de asociación entre la detección positiva del VEB y las variables del componente sociodemográfico

Variables sociodemográficas	N	VEB		Valor de P
		Positivo (%)	RP (IC95%)	
Sexo				0.002
Femenino	884	309 (34.95)	Referencia	
Masculino	681	292 (42.88)	1.22 (1.08-1.38)	
Edad (años)				0.944
14	445	176 (39.55)	Referencia	
15	468	178 (38.03)	0.91 (0.81-1.13)	
16	244	147 (37.60)	0.95 (0.80-1.28)	
17	261	100 (38.31)	0.96 (0.79-1.17)	
Grado en curso				0.010
Sexto a Octavo	273	121 (44.32)	Referencia	
Noveno	465	193 (41.51)	0.93 (0.78-1.11)	
Decimo	516	184 (35.66)	0.80 (0.67-0.95)	
Undécimo	311	103 (33.12)	0.74 (0.60-0.91)	

En la tabla 10 se observan los resultados de los análisis de asociación entre la detección positiva del VEB y las variables del componente sociodemográfico. De los 1565 registros del estudio, 292 de 681 estudiantes del sexo masculino fueron positivos para el VEB en su cavidad oral, para un 42.9 por ciento y 309 de 884 estudiantes del sexo femenino fueron positivas para VEB, para un 34.9 por ciento. Los hombres presentaron 18% mayor frecuencia de presentar exposición al VEB que las mujeres. [RP: 1.18 IC95%: 1,04 - 1,34 p: 0,002]

Con relación a la edad, se encontró que 176 de 445 estudiantes con 14 años fueron positivos para el VEB, para un 39 por ciento, siendo este porcentaje el mayor para esta variable. En contraste, 147 de 244 estudiantes con 16 años

presentaron el menor porcentaje de detección de VEB, 37.6 %, sin embargo, esta diferencia en porcentajes de detección del virus por la variable edad no fue estadísticamente significativa.

Para la variable de grado escolar, se halló que 121 de 273 estudiantes de grado sexto a octavo fueron positivos para el VEB, para un 44 por ciento, en contraste, 103 de 311 estudiantes de grado undécimo fueron positivos para el VEB con un porcentaje menor de 33%.

Los estudiantes de decimo presentaron 20% menor frecuencia de presentar la exposición al VEB que los estudiantes de sexto a octavo.

Los estudiantes de undécimo presentaron 26% menos frecuencia de exposición al VEB que los estudiantes de sexto a octavo.

Tabla 11 Análisis de asociación entre la detección positiva del VEB y las variables del componente higiene y salud oral

Variables Higiene y Salud Oral	N	VEB		Valor de P
		Negativo (%)	Positivo (%)	
Cepillado dental en los últimos 6 meses				0.381
Una vez al día o menos	117	67 (57.26)	50 (42.74)	
2 a 3 veces al día	1014	620 (61.14)	394 (38.86)	
> de 3 veces al día	434	277 (63.82)	157 (36.18)	
Sangrado de encías después del cepillado				0.886
Nunca	710	435 (61.27)	275 (38.73)	
Algunas veces	826	512 (61.99)	314 (38.01)	
Siempre	29	17 (58.62)	12 (41.38)	

Enjuague bucal en los últimos 6 meses				0.312
No	482	306 (63.49)	176 (36.51)	
Si	1083	658 (60.76)	425 (39.24)	
Uso de retenedores en los últimos 6 meses				0.819
No	1110	686 (61.80)	424 (38.20)	
Si	455	278 (61.10)	177 (38.90)	
Exodoncia en el último año				0.120
No	1365	851 (62.34)	514 (37.66)	
Si	200	113 (56.50)	87 (43.50)	
Uso de piercing en la boca				0.757
No	1362	841 (61.75)	521 (38.25)	
Si	203	123 (60.59)	80 (39.41)	
Lesiones en la boca				0.917
No	750	463 (61.73)	287 (38.27)	
Si	815	501 (61.47)	314 (38.53)	
Enfermedades en garganta en el último año				0.234
No	1096	686 (62.59)	410 (37.41)	
Si	469	278 (59.28)	191 (40.72)	

En la tabla 11 se observan los resultados de los análisis de asociación entre la detección positiva del VEB y las variables del componente higiene y salud oral. Ninguna de las variables del componente higiene y salud oral presento una asociación estadísticamente significativa con la detección del VEB en la cavidad oral. De los 1565 registros del estudio, 50 de 117 estudiantes que solo se

cepillaban los dientes una vez al día o menos fueron positivos para el VEB con porcentaje de 42.7 por ciento, siendo este porcentaje mayor a la detección viral de los que se cepillaban los dientes más de una vez al día. Los estudiantes que reportaban un sangrado de encías permanente presentaron un porcentaje de detección mayor del VEB de un 41.3%. Igualmente, los estudiantes que reportaron enfermedades en la garganta, el porcentaje del VEB también fue mayor en comparación a los que no presentaron enfermedad, 40.7% vs 37%, respectivamente.

En la tabla 12 se observan los resultados de los análisis de asociación entre la detección positiva del VEB y las variables del componente comportamiento sexual. De los 1565 registros del estudio, se asociaron significativamente con la detección del VEB en la cavidad oral las siguientes variables del componente de comportamiento sexual:

Haber besado presentó un 18% mayor frecuencia de presentar exposición al VEB que no haber besado. [RP: 1.18 IC95%: 1,04 - 1,34 p: 0,009]

Haber besado a más de 2 compañeros presentó un 30% mayor frecuencia de presentar exposición al VEB que no haber besado. [RP: 1.30 IC95%: 1,13 - 1,60 p: 0,0028]

Respecto a la variable besos algunas veces con contacto de lengua, presentó un 15% mayor frecuencia de presentar exposición al VEB que no haber besado. [RP: 1.15 IC95%: 1,03 - 1,33 p: 0,003] y haber besado siempre con contacto de lengua, presentó un 32% mayor frecuencia de presentar exposición al VEB que no haber besado. [RP: 1.32 IC95%: 1,09 - 1,61 p: 0,003]

En el uso de preservativo en las relaciones sexuales, presentó un 20% mayor frecuencia de presentar exposición al VEB que no haber tenido relaciones sexuales. [RP: 1.20 IC95%: 1,06 - 1,47 p: 0,033].

Ninguna otra variable del componente comportamiento sexual se asoció con la detección del VEB en la cavidad oral de los participantes.

Tabla 12 Análisis de asociación entre la detección positiva del VEB y las variables del componente comportamiento sexual

Variables del Comportamiento Sexual	N	VEB		Valor de P
		Negativo (%)	Positivo (%)	
Besos en la boca con compañeros del colegio en los últimos 6 meses				0.009
No ha besado	709	462 (65.16)	247 (34.84)	
Si ha besado	856	502 (58.64)	354 (41.36)	
Número de compañeros del colegio que ha besado en la boca				0.028
No ha besado	709	462 (65.16)	247 (34.84)	
1 compañero	387	238 (61.50)	149 (38.50)	
2 compañeros	205	108 (52.68)	97 (47.32)	
3 compañeros	115	65 (56.52)	50 (43.48)	
4 compañeros	44	29 (59.05)	43 (40.95)	
> 4 compañeros	105	62 (59.05)	43 (40.95)	
Besos en la boca con contacto de lengua con compañeros del colegio				0.030
No ha besado	709	462 (65.16)	247 (34.84)	
Ha besado sin contacto	168	101 (60.12)	67 (39.88)	
Algunas veces hay contacto	530	316 (59.62)	214 (40.38)	
Siempre ha contacto	158	85 (53.80)	73 (46.20)	
Experiencia Sexual (ES)				0.031
No ha tenido	996	634 (63.65)	362 (36.35)	

Si ha tenido	569	330 (58.00)	239 (42.00)	
Uso de preservativo en la ES				0.033
No ha tenido ES	996	634 (63.65)	362 (36.35)	
No uso de condón	224	122 (54.46)	102 (45.54)	
Si uso de condón	345	208 (60.29)	137 (39.71)	
ES con compañeros del colegio en los últimos 6 meses				0.084
No ha tenido ES	996	634 (63.65)	362 (36.35)	
No ha tenido ES con compañeros del colegio	378	220 (58.20)	158 (41.80)	
Si ha tenido	191	110 (57.59)	81 (42.41)	
Número de compañeros del colegio con que has tenido ES				0.348
No ha tenido ES	996	634 (63.65)	362 (36.35)	
No ha tenido ES con compañeros del colegio	378	220 (58.20)	158 (41.80)	
1 compañero	152	89 (58.55)	63 (41.45)	
2 compañeros	22	12 (54.55)	10 (45.45)	
3 compañeros	8	4 (50.00)	4 (50.00)	
> 3 compañeros	9	5 (55.56)	4 (44.44)	
Tipo de ES con los compañeros del colegio				0.091
No ha tenido ES	996	634 (63.65)	362 (36.35)	
No ha tenido ES con compañeros del colegio	378	220 (58.20)	158 (41.80)	
Heterosexual	182	105 (57.69)	77 (42.31)	
Homosexual	5	4 (80.00)	1 (20.00)	
Bisexual	4	1 (25.00)	3 (75.00)	

Tipo de sexo practicado con los compañeros del colegio				0.234
No ha tenido ES	996	634 (63.65)	362 (36.35)	
No ha tenido ES con compañeros del colegio	377	220 (58.20)	158 (41.80)	
Sexo Oral	16	9 (56.25)	7 (43.75)	
Sexo Genital	71	40 (56.34)	31 (43.66)	
Sexo Oral + Genital	94	57 (60.64)	37 (39.36)	
Otros	10	4 (40.00)	6 (60.00)	

En la tabla 13 se observan los resultados de los análisis de asociación entre la detección positiva del VEB y las variables de consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol. Ninguna de las variables del componente consumo de cigarrillo, tabaco o marihuana, e ingesta de alcohol presento una asociación estadísticamente significativa con la detección del VEB en la cavidad oral.

Tabla 13 Análisis de asociación entre la detección positiva del VEB y las variables del componente consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol

Variable consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol en los últimos 30 días	N	VEB		Valor de P
		Negativo (%)	Positivo (%)	
Consumo de cigarrillos de tabaco				0,804
Nunca ha fumado	1256	777 (61,86)	479 (38,14)	
No ha fumado en los últimos 30 días	228	139 (60,96)	89 (39,04)	
Menos de una vez al día	42	25 (59,52)	17 (40,48)	
Una vez al día	26	17 (65,38)	9 (34,62)	
Más de una vez al día	13	6 (46,15)	7 (53,85)	
Consumo de cigarrillos de marihuana				0,454
Nunca ha fumado	1328	820 (61,75)	508 (38,25)	

No ha fumado en los últimos 30 días	148	93 (62,84)	55 (37,16)
Menos de una vez al día	43	21 (48,84)	22 (51,16)
Una vez al día	34	23 (67,65)	11 (32,35)
Más de una vez al día	12	7 (58,33)	5 (37,16)
Ingesta de alcohol			
0,196			
Nunca ha bebido	457	298 (65,21)	159 (34,79)
No ha bebido en los últimos 30 días	530	331 (62,45)	199 (37,55)
Menos de una vez al día	363	210 (57,85)	153 (42,15)
Una vez al día	158	91 (57,59)	67 (42,41)
Más de una vez al día	57	34 (59,65)	23 (40,35)

6.3. Análisis Multivariado

En la tabla 14 se observan los resultados de la comparación de métodos de multivariantes para modelizar los factores asociados con la exposición del VEB en la cavidad oral de estudiantes entre los 14 a 17 años. Los resultados obtenidos con los cuatro modelos muestran igual dirección de la asociación entre las variables sexo, grado escolar y haber tenido relaciones sexuales y con la presencia del VEB en la cavidad oral de los participantes sin embargo, la magnitud de la asociación se sobreestima hasta en un 25% cuando se usa el modelo logístico para estudiar la relación entre el VEB y estas variables. Las variables independientes que están asociados a una mayor tasa de detección del VEB en la cavidad oral según los modelos de regresión son: ser un estudiante de sexo masculino, estar cursando los grados sextos a octavo y haber tenido relaciones sexuales.

Con relación a los criterios AIC y BIC, se encontró que la Binomial presento el menor valor AIC y la Binomial negativa presento el menor valor BIC. Con el

modelo de Poisson con la varianza robusta los intervalos de confianza fueron más estrechos.

Tabla 14 Modelos de Regresión con estimación robusta para la exposición del VEB en la cavidad oral de estudiantes entre los 14 y 17 años pertenecientes a instituciones educativas de Cali

	Poisson	Binomial Negativa	Binomial	Logística
	RP (IC 95%)	RP (IC 95%)	RP (IC 95%)	OR (IC 95%)
Variables Independientes				
Sexo	1.20 (1.06-1.37) *	1.21 (1.06-1.37) *	1.21 (1.06-1.37) *	1.36 (1.10-1.68) *
Grado en curso	0.93 (0.91-0.97) *	0.94 (0.91-0.97) *	0.94 (0.91-0.97) *	0.90 (0.84-0.96) *
Besos en la boca con compañeros del colegio en los últimos 6 meses	1.03 (0.76-1.39)	1.02 (0.76-1.38)	1.02 (0.76-1.38)	1.03 (0.61-1.72)
Número de compañeros del colegio que ha besado en la boca	0.98 (0.93-1.04)	0.99 (0.93-1.05)	0.99 (0.93-1.05)	0.98 (0.89-1.09)
Besos en la boca con contacto de lengua con compañeros del colegio	1.06 (0.92-1.21)	1.06 (0.93-1.21)	1.06 (0.93-1.21)	1.11 (0.88-1.40)
Experiencia Sexual (ES)	1.47 (1.06-2.03) *	1.47 (1.06-2.04) *	1.47 (1.06-2.04) *	1.96 (1.09-3.54) *
Uso de preservativo en la ES	0.84 (0.70- 1.02)	0.85 (0.70- 1.03)	0.85 (0.70- 1.03)	0.75 (0.53- 1.05)
Estadísticos				
Criterio de información de Akaike (AIC)	1.500954	1.636108	1.320758	1.321653
Criterio de información bayesiano (BIC)	-10321.74	-10574.55	-9401.746	-9400.346

*Estadísticamente significativo, valor de $p < 0.05$. RP = Razón de prevalencias

Tabla 15 Modelos de Regresión Poisson robusta y sobreestimación de regresión logística para la exposición del VEB en la cavidad oral de estudiantes entre los 14 a 17 años en colegios de secundaria de Cali.

	POISSON *		LOGISTICA		Diferencia (OR-RP)	
Variables Independientes	RP	(IC 95%)	OR	(IC 95%)	Absoluta	Sobrestimación
Sexo						
Femenino	Referencia					
Masculino	1,19	1.05 - 1.35	1,36	1.10-1.68	0,17	47%
Grado en curso						
Sexto a octavo	Referencia					
Noveno	0,94	0.79 - 1.11	0,89	0.66 - 1,21	0.17	45%
Decimo	<	0.65 - 0.93	0,66	0.48 - 0,89	0.12	27%
Undécimo	0,73	0.59 - 0.90	0,59	0.48 - 0,89	0.14	34%
Besos en la boca con compañeros del colegio en los últimos 6 meses						
no ha besado	Referencia					
si ha besado	1,16	0.86-1.55	1,04	0.62 - 1.53		
Número de compañeros del colegio que ha besado en la boca						
No ha besado	Referencia					
1 compañero	1,00	0.77 - 1.31	1,02	0,64-1,61	0,02	10%
2 compañeros	1,18	0.90 - 1.54	1,35	0.83 - 2.21	0,17	49%
3 compañeros	1,08	0.79 - 1.47	1,16	0.67 - 2.00	0,08	50%
4 compañeros	0,85	0.53 - 1.36	0,76	0.37 - 1.64	0.09	37%
Besos en la boca con contacto de lengua con compañeros del colegio						
No ha besado	Referencia					
Ha besado sin contacto	0,91	0.70 - 1.18	0,84	0,52 -1,42	0,07	43%
Algunas veces hay contacto	0,91	0.74 - 1.10	0,84	0.58 - 1.21	0,07	43%
Siempre ha contacto	1,00					
Experiencia Sexual (ES)						
No ha tenido	Referencia					
Si ha tenido	1,07	0.91 - 1.26	1,12	0,85 - 1,47	0,05	41,6%
Uso de preservativo en la ES						

No ha tenido ES	Referencia					
No uso de condón	1,18	0,97 - 1,42	1,34	0,94 - 1,9	0,16	47%
Si uso de condón	1,00					
Estadísticos						
Criterio de información de Akaike (AIC)	1.505.715		1,321653			
Criterio de información bayesiano (BIC)	-10282.16		-9400,34			

La sobrestimación de la OR con respecto a la RP se calculó con la fórmula: $[Sobrestimación = (OR - RP) / (OR - 1)]$ (Espelt et al, 2013)

**** Poisson Robusta**

Al modelar las variables de exposición por estratos, las estimaciones fueron similares con la regresión de Poisson, Binomial y Binomial negativo, pero el intervalo de confianza tiende a ser más estrecho y por lo tanto la estimación más precisa con la regresión de Poisson.

En el modelo de Poisson con varianza robusta, los hombres presentaron una frecuencia de exposición al VEB 19% mayor que las mujeres [RP: 1.19 IC95%: 1,05 -1,36], mientras que con la regresión logística se presenta un [OR: 1.36 IC95%: 1,10- 1,68]. Al comparar la magnitud de la asociación de los dos modelos; con la regresión logística se presentó una sobreestimación del 47% de la asociación entre el sexo y la exposición al VEB. Con el modelo de Poisson con varianza robusta, los escolares del grado décimo presentaron un 22% menos de frecuencia de exposición al VEB en comparación con los estudiantes de sexto a octavo grado, mientras que con la regresión logística la frecuencia de exposición al VEB fue un 34% más baja; para esta variable, la sobreestimación de la asociación fue de un 27%.

7. Discusión

El porcentaje de exposición de VEB en cavidad oral en adolescentes escolarizados (14-17 años) pertenecientes a instituciones educativas de Cali fue

del 38.40 por ciento con un intervalo de confianza al 95% de 36.02 a 40.84. Se evidencio escasa bibliografía de prevalencia de VEB en cavidad oral en población sana, algunos estudios como el reportado en Japón por Ayako Kato y cols, detecto VEB ADN en 45% en individuos periodontalmente sanos y en los pacientes con periodontitis crónica, se detectaron VEB ADN en un 80%.

En poblaciones enfermas, Arreaza y cols estimaron una prevalencia del 50% de VEB en pacientes con lesiones de liquen en plano bucal. Igualmente Veitia y cols encontraron presencia del genoma del VEB en un 40,90% en cavidad oral, seguido de la laringe con 31,8 % y la orofaringe con un 27,27 % de positividad.

En población sana se ha reportado disminución de seroprevalencia en adolescentes de 6 a los 19 años de edad en USA, realizado por las Encuestas nacionales de examen de salud y nutrición (NHANES), que mostro prevalencia de anticuerpos contra el VEB del 72% en 2003-2004 y 65% en 2009-2010 ($p = 0,027$). En países como China, la seroprevalencia general del VEB en muestras del norte y sur de China fue de 80.78% y 79.38% respectivamente. En Latinoamérica, como en Guadalajara, la prevalencia de anticuerpos frente al virus de Epstein-Barr fue de 73,5% (IC: 67,9%-78,5%),

En las variables del comportamiento sexual, los resultados fueron coherentes con otros estudios publicados como Craig D. Higgins en el 2007, donde la prevalencia de la seropositividad al VEB aumento significativamente en y los que eran sexualmente activos, especialmente si habían tenido numerosas parejas sexuales.

Entre los resultados, no arrojo significancia estadística en las variables de higiene y salud oral, sin embargo, algunas investigaciones afirman que en países desarrollados con altos estándares de higiene, la seroconversión VEB alcanza un máximo en niños de 2 a 4 años y entre 14 y 18 años, y aumenta con la edad, oscilando entre 0 y 70% en la infancia y llegando a más del 90% en la edad adulta. Contrariamente, en países con estándares de higiene deficientes, la infección por VEB generalmente se adquiere en la primera infancia, y casi todos los niños en esos países en desarrollo son seropositivos a la edad de 6 años.

Para las variables escolaridad; se evidencia que existe mayor riesgo de ser positivo para exposición de VEB en cavidad oral en los grados escolares más bajos. Hallazgo que posiblemente se deba a que la exposición al VEB se presenta más alta en los años menores, debido a que no se ha presentado el contacto y el sistema inmune no ha generado una respuesta, lo que no ocurre en grados mayores donde posiblemente ya se ha generado la respuesta inmune por haber estado en contacto con el virus.

Los estudios de prevalencia son usados en investigación biomédica para estimar la asociación entre variables dependientes dicotómicas (exposición o no por VEB) y una o más variables independientes. Las medidas de asociación clásicamente descritas son la razón de odds (odds ratio, OR) y la razón de prevalencias (RP), aunque ambas medidas muestran el grado de asociación, la interpretación es diferente. La RP muestra cuántas veces es más probable que los individuos expuestos presenten la enfermedad o condición respecto a aquellos individuos no expuestos. En este sentido, en los diseños transversales, cuando la variable dependiente es dicotómica, generalmente obtenemos la prevalencia en el análisis descriptivo y, por lo tanto, la RP es más intuitiva y fácil de entender. En cambio, la OR se define como el exceso o defecto de ventaja («odds») que tienen los individuos expuestos de presentar la enfermedad o condición frente a no padecerla respecto a la ventaja de los individuos no expuestos de presentar la condición frente a no presentarla (Schiaffino, 2003; Coutinho, 2008)

En esta investigación el OR no es un buen estimador de la RP, porque la frecuencia de la detección del VEB fue alta (38.4% (IC95%: 36.0 a 40.8), (Szklo y Nieto, 2012; Espelt et al, 2017). En estas circunstancias no es conveniente utilizar el modelo de regresión logística para estudiar la asociación entre la presencia del VEB y las variables predictoras. Se sugiere utilizar los modelos de regresión de Poisson y estar seguros de haber utilizado métodos robustos para estimar su varianza, de lo contrario la regresión de Poisson produciría intervalos de confianza

más amplios en comparación con un modelo de regresión log-binomial (McNutt, Wu, Xue y Hafner, 2003).

Cuando se utilizó el modelo logístico para estudiar la asociación entre la detección del VEB y las variables independientes los estimadores sobrestimaron la asociación. La tabla 15 muestra el estudio de los factores relacionados con la exposición del VEB utilizando diferentes modelos de regresión. Al comparar los estimadores obtenidos con el modelo de regresión de Poisson con estimación robusta se observa que el modelo de regresión logística sobrestimó la asociación entre la presencia del ADN del VEB y los factores examinados. La magnitud de esta sobreestimación alcanzó un rango del 27% al 47% según el tipo de variable examinada (Tabla 15). La sobrestimación puede afectar inapropiadamente la toma de decisiones clínicas o el desarrollo de políticas y por lo tanto, puede conducir a errores involuntarios en el análisis económico de posibles programas de intervención o tratamientos (McNutt et al., 2003).

Existen diferentes formas para diagnosticar o detectar el VEB. El aislamiento del virus solo se hace en laboratorios especiales, y los resultados se obtienen entre cuatro a ocho semanas (Hess, 2004). Los métodos serológicos como el ensayo inmunoenzimático (ELISA) y el ensayo inmunofluorescente IFA, se utilizan clínicamente porque tienen capacidad de diferenciar si la infección es reciente, proporcionan resultados rápidos para tamización inicial con buena sensibilidad y limitaciones en la especificidad que se superan con las técnicas BLOT confirmatorias como el western blot y line blot, que son altamente específicas y permiten diferenciar infección reciente, (Hess, 2004).

Otra forma de diagnóstico son las técnicas moleculares, entre las cuales están: la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), usada cuando se sospecha de estar asociadas a algunas enfermedades como meningoencefalitis o también para cuantificar la carga viral y si este está reactivado (fase lítica), aunque este método es el que más sensibilidad posee, no provee información concerniente a la localización de las células infectadas en el tejido (Zong li et al., 2012).

Finalmente, una última forma de diagnosticar el virus es a través de técnicas de detección de antígenos virales, inmunohistoquímica e inmunocitología. Estas técnicas se emplea principalmente, de forma similar que la hibridación in situ, para detectar tumores asociados a la infección por este virus, sin embargo también permiten diferenciar infecciones tempranas de las pasadas: la detección de anticuerpos IgM contra la capsida viral (VCA) aparecen en infecciones recientes, mientras que las IgG contra estos mismos antígenos aparecen en la infección aguda; detección de anticuerpos IgG contra antígenos tempranos (EA) indican una fase aguda de enfermedad, aunque pueden ser indetectables después de unas semanas; y anticuerpos contra los antígenos nucleares del VEB (EBNA) indican infección del virus (CDC, 2018; Hess, 2004).

En conclusión, las técnicas serológicas son importantes para el diagnóstico temprano de la enfermedad, así como diferenciar si la infección ya tuvo lugar, y para diferenciar el origen de algunas enfermedades como en el caso de la mononucleosis infecciosa. Por otro lado, las técnicas moleculares se utilizan principalmente para el diagnóstico y monitoreo de malignidades o enfermedades autoinmunes asociadas a este virus, fases de reactivación o carga viral, especialmente en personas inmunosuprimidas o inmunocomprometidas. Sin embargo, en estos últimos casos, también es importante determinar el seroestado de los pacientes (Niller & Bauer, 2017).

8. Fortalezas

El desarrollo de la metodología tiene como fortaleza que al usar la regresión de Poisson robusta, permitió estimar razones de prevalencia sin sobreestimar la asociación cuando la frecuencia del evento es moderada o alta. La regresión de Poisson con varianza robusta no tienen dificultad de convergencia y produce

resultados similares cuando se usa Mantel y Hanzel, cuando la covariable de interés es categórica.

Otra fortaleza es la estimación de características poblacionales de los estudiantes de colegios de la ciudad de Santiago de Cali, con respecto a la exposición por el VEB, con lo cual se aporta información relevante para la toma de decisiones en relación a esta problemática.

Por último, el analizar información secundaria de proyectos COLCIENCIAS que cumplió con criterios de calidad tanto en el trabajo de campo como en el análisis de laboratorio, aporta información, lo cual servirá de línea de base para el desarrollo de diseños longitudinales que permitan explorar asociaciones con mayor profundidad.

9. Limitaciones

Los estudios transversales no permiten generar asociaciones o conclusiones sobre la temporalidad entre las variables predictoras y la variable resultado.

El auto reporte de la encuesta, dado que en esta situación se puede presentar sesgo de recuerdo y exponer a cierta incertidumbre en la medición

El Muestreo por conveniencia no permitió una estimación de prevalencia de exposición al VEB en los estudiantes.

10.Implicaciones en Salud Pública

Los resultados del estudio son importantes en la salud pública para delimitar las prioridades sanitarias y elaborar planes de prevención y control que respondan a la presencia de VEB y los factores de riesgo en adolescentes de la ciudad de Cali.

Caracterizar la población de adolescentes entre 14 y 17 años, en torno a características sociodemográficas, higiene y salud oral, consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol y vida sexual que permite tener una aproximación a la comprensión de factores biológicos, psicológicos y sociales.

Al ser datos recopilados en los años 2015 – 2016 permite generar líneas de base para conocer los cambios en la exposición al VEB en adolescentes de la ciudad de Cali.

11. Conclusiones

El proyecto permitió estimar la exposición del VEB en la población adolescente, siendo más frecuente en hombres que en mujeres y evidenciando la relación entre presencia de VEB y el contacto de secreciones salivales.

Las Características de higiene y salud oral y consumo de cigarrillo e ingesta de alcohol no arrojaron significancia estadística con la presencia del VEB en cavidad oral en estudiantes de 14-17 años de colegios de Cali.

En el análisis de datos de estudios transversales donde la prevalencia del evento es moderada - alta, el modelo Poisson con varianza robusta es mejor alternativa que la regresión logística.

12. Bibliografía

Altmann, M. and Hammerschmidt, W. (2005), "Epstein-barr virus provides a new paradigm: A requirement for the immediate inhibition of apoptosis", *PLoS Biology*, Vol. 3 No. 12, pp. 1–10.

Arreaza Alven (2009) "Detección del virus epstein-barr en lesiones de liquen plano bucal". Acta Odontológica Venezolana - VOLUMEN 48 N° 3 / 2010

Arriagada (2018) "Interacción funcional entre la oncoproteína EBNA-1 del Virus Epstein-Barr (VEB) y componentes del humo de cigarrillo en células epiteliales gástricas"

Ayako K. Kenichi I. Kuniyasu Ochiai. Yorimasa Ogata (2013). "Higher Prevalence of Epstein–Barr Virus DNA in Deeper Periodontal Pockets of Chronic Periodontitis in Japanese Patients"

Balzarini, M., Macchiavelli, R. & Casanoves, F. (2005). Aplicaciones de modelos mixtos en agricultura y forestería. Curso Internacional de Aplicaciones de Modelos Mixtos en Agricultura y Forestería. CATIE. Turrialba, Costa Rica. p.189

Barros AJ, Hirakata VN. (2003). Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol.*: 3-21.

Beltramino, R. Calmet, M. Gatica Valdes. (2005). "Virus de Epstein Barr y su relacion con el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas" *Hematologia*, Vol.9 N 2: 39-54.

Bermudez-Morales, V., Hernández-Girón, C., Flores, J., González-Carranza, A., Madrid Marina, V., Flores-Aldana, M. and Corona, T. (2016), "Relación de infección por virus de Epstein-Barr (VEB) en pacientes con esclerosis múltiple (EM), en México", *Neurologia Argentina, Sociedad Neurológica Argentina*, Vol. 8 No. 2, pp. 89–95.

Brengel-Pesce, K., Morand, P., Schmuck, A., Bourgeat, M.J., Buisson, M., Bargus, G., Bouzid, M., et al. (2002), "Routine use of real-time quantitative PCR for laboratory diagnosis of Epstein-Barr virus infections", *J.Med.Virol.*, Vol. 66 No. 3, pp. 360–369.

Cappuyns I, Gugerli P, Mombelli A. (2005) Viruses in periodontal disease - a review. *Oral Dis*; 11:219-229.

Carrascal, E., Tokunaga, M., Akiba, S., Eizuru, Y., Fujiyama, C., Shinkura, R. and Harada, Y. (1999), "Adenocarcinoma gástrico asociado con el virus de Epstein-Barr en Cali", *Colombia Médica*, Vol. 30, pp. 127–131.

Carrero, O., Jerez, M., Macchiavelli, R., Orlandoni, G. & Stock, J. (2008). Ajuste de curvas de índice de sitio mediante

modelos mixtos para plantaciones de *Eucalyptus urophylla* en Venezuela. *Interciencia* 33:4

Cohen, J.I., Wang, F., Mannick, J. and Kieff, E. (1989), "Epstein-Barr virus nuclear protein 2 is a key determinant of lymphocyte transformation.", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 86 No. 23, pp. 9558–62.

Coxe S, West SG, Aiken LS. (2009) The analysis of count data: a gentle introduction to poisson regression and its alternatives. *J Pers Assess.*; 91(2): 121-136.

Craig D. Higgins Anthony J. Swerdlow Karen F. Macsween Nadine Harrison Hilary Williams Karen McAulay Ranjit Thomas Stuart Reid Margaret Conacher Kathryn Britton Dorothy H. Crawford (2007) "A Study of Risk Factors for Acquisition of Epstein-Barr Virus and Its Subtypes". *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 195, Issue 4, 15 February 2007, Pages 474–482

Coutinho LMS, Scazufca M, Menezes PR. Methods for estimating prevalence ratios in cross-sectional studies. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2008;42(6):992–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19009156>

Díaz, C. & Batanero, C. (2008). ¿Cómo puede el método bayesiano contribuir a la investigación en Psicología y Educación? Ed. Universidad de Granada. *Paradigma* 27:35

Dorothy H. Crawford Karen F. Macsween Craig D. Higgins Ranjit Thomas Karen McAulay Hilary Williams Nadine Harrison Stuart Reid Margaret Conacher Jill Douglas Anthony J. Swerdlow (2006). "A Cohort Study among University Students: Identification of Risk Factors for Epstein-Barr Virus Seroconversion and Infectious Mononucleosis". *Clinical Infectious Diseases*, Volume 43, Issue 3, 1 August 2006, Pages 276–282

Dowd, J.B., Palermo, T., Brite, J., McDade, T.W. and Aiello, A. (2013), "Seroprevalence of Epstein-Barr Virus Infection in U.S. Children Ages 6-19, 2003-2010", *PLoS ONE*, Vol. 8 No. 5, pp. 1–7.

Eberly LE. (2007) Correlation and simple lineal regression. *Methods Mol Biol.* 404: 143-164.

Espelt A, Mari'-Dell'Olmo M, Penelo P, Bosque-Prous M. (2016), Applied Prevalence Ratio estimation with different Regression models: An example from a cross-national study on substance use research. *Adicciones*, vol. 29, no. 2, pp. 105–112. <https://doi.org/10.20882/adicciones.823> PMID:27391846

Echeverría, A., Vignoletti, F., Fabrizi, S. and Matesanz, P. (2007), "Papel etiológico de los virus en la enfermedad periodontal", *Avances En Periodoncia E Implantología Oral*, Vol. 19 No. 2, pp. 91–100.

Escalona LA, Limonchy ME. (2009). Asociación de virus Epstein Barr con la enfermedad periodontal. *Acta Odontológica Venezolana* - Vol. 47 N° 3

Espelt. A., Marí-Dell'Olmo, M., Penelo, E., Bosque-Prous M. (2017). Estimación de la Razón de Prevalencia con distintos modelos de Regresión: Ejemplo de un estudio internacional en investigación de las adicciones. *ADICCIONES*. Vol. 29 núm. 2 · págs. 105-112

Giraldo-Ocampo, S., Osorio, JC., Fernández, A., Castillo, A. (2018), Detección del virus Epstein Barr en escolares adolescentes en la ciudad de Cali, Colombia, *Infectio* (aceptado para publicación)

Fica, A. (2003), "Síndrome de mononucleosis infecciosa en pacientes adolescentes y adultos", *Revista Chilena de Infectología*, Vol. 20 No. 4, pp. 235–242.

Fourcade, G., Germi, R., Guerber, F., Lupo, J., Baccard, M., Seigneurin, A., et al. (2017) Evolution of EBV seroprevalence and primary infection age in a French hospital and a city laboratory network, 2000–2016. [PLoS One](#). 2017;12(4):e0175574.

Hernández-Avila, M., Garrido-Latorre, F., López-Moreno, S. (2000). Diseño de estudios epidemiológicos. *Salud Publica Mex.* 42(2):144–54.

Henrik Hjalgrim, M.D., Johan Askling, M.D., Klaus Rostgaard, M.Sc., Stephen Hamilton-Dutoit, F.R.C.Path., Morten Frisch, M.D., Jin-Song Zhang, M.D., Mette Madsen, M.Sc., Nils Rosdahl, M.D., Helle Bossen Konradsen, M.D., Hans H.
75

Storm, M.D., and Mads Melbye, M.D. (2003) "Characteristics of Hodgkin's Lymphoma after Infectious Mononucleosis". *N Engl J Med* 349:1324-1332

Herndier, B.G., Sanchez, H.C., Chang, K.L., Chen, Y. and Weiss, L.M. (1993), "High Prevalence of Epstein-Barr Virus in the Reed-Sternberg Cells of HIV-Associated Hodgkin's Disease", *American Journal of Pathology*, Vol. 142 No. 4, pp. 1073–1079.

Hess, R.D. (2004), "Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: Still challenging after 35 years", *Journal of Clinical Microbiology*, Vol. 42 No. 8, pp. 3381–3387.

Hosmer DW, (2013). Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied logistic regression. New Jersey: John Wiley & Sons,

Kato, A., Imai, K., Ochiai, K., Ogata, Y (2015). Prevalence and quantitative analysis of Epstein-Barr virus DNA and Porphyromonas gingivalis associated with Japanese chronic periodontitis patients. [*Clin Oral Investig.*](#) 19(7):1605–1610.

Martínez, J., Gimeno, C., González, A., Calvo, M. and Caballero, L. (2001), "Seroprevalencia de tres tipos de virus hepatotropos en población adolescente de la provincia de Guadalajara", *Rev Salud Pública*, Vol. 75, pp.151-158.

Martínez, M., (2005), "Infecciones virales y exantemas no tradicionales", *Revista chilena de pediatría*, Vol. 76 No. 5, pp. 521-527.

Master Diagnóstica [Internet]. [citado 2017 Mar 30]. Disponible en: <http://www.masterdiagnostica.com/es-es/inicio.aspx>

Mbulaiteye, S.M., Walters, M., Engels, E.A., Bakaki, P.M., Ndugwa, C.M., Owor, A.M, et al. (2006) High Levels of Epstein-Barr Virus DNA in Saliva and Peripheral Blood from Ugandan Mother-Child Pairs. *J Infect Dis.*;193(3):422–6.

Mesa, J.G. and Aristizábal, B.H. (2015), “Seguimiento con carga viral para virus Epstein-Barr en pacientes pediátricos con trasplante hepático.”, *Medicas UIS*, Vol. 28 No. 3, pp. 393–401.

Ministerio de Salud – Dirección General de Promoción y Prevención (2000). Norma técnica para la detección temprana de alteraciones en el desarrollo del joven de 10 a 29 años. <http://www.comfenalcoantioquia.com/Portals/0/Descargables/Aliados/Deteccionjoven.pdf>

Murillo, R., Quintero, A., Piñeros, M. BM., Cendales, R., Wiesner, C. LL. (2006) Modelo para el control del cáncer en Colombia. *Minist la protección Soc.*1:4–5

Niedobitek, G., Meru, N. and Delecluse, H.J. (2001), “Epstein-Barr virus infection and human malignancies.”, *International Journal of Experimental Pathology*, Vol. 82, pp. 149–170.

Noguera, R.R., Pereira L.R. & Solarte, C.E. (2008). Comparación de modelos no lineales para describir curvas de crecimiento en cuyes (*Cavia porcellus*) desde el 77

nacimiento hasta la edad de sacrificio. Universidad de Antioquia-Universidad de Nariño. *Liv. Res. Rural Dev.* 20:3

Odumade, O.A., Hogquist, K.A. and Balfour, H.H. (2011), "Progress and problems in understanding and managing primary epstein-barr virus infections", *Clinical Microbiology Reviews*, Vol. 24 No. 1, pp. 193–209.

Ohlendorf, D.H., Lipscomb, J.D. and Weber, P.C. (1988), "Cytotoxic T-cell clones discriminate between A- and B- type Epstein Barr virus transformants", *Nature*, Vol. 336, pp. 403–405.

Ossa, J.E., Arango, A., Patton, J. and Stewart, J. (1990), "Frecuencia de infección por herpesvirus en 129 niños en edad escolar en Antioquia", *IATREIA*, No. 1, pp. 25–29.

Pariente, M., Bartolomé, J., Lorente, S. and Dolores Crespo, M. (2007), "Distribución por edad de los patrones serológicos de infección por el virus de Epstein-Barr: revisión de resultados de un laboratorio de diagnóstico", *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, Vol. 25 No. 2, pp. 108–110.

Pordeus, V., Barzilai, O., Sherer, Y., Luiz, R.R., Blank, M., Bizzaro, N., Villalta, D., et al. (2008), "A latitudinal gradient study of common anti-infectious agent antibody prevalence in Italy and Colombia", *Israel Medical Association Journal*, Vol. 10 No. 1, pp. 65–68.

Potter, M. and Melchers, F. (1990), Mechanisms in B-Cell Neoplasia 1990: Workshop 1990 at the National Cancer Institute National Institutes of Health Bethesda, MD, USA, March 28-30, 1990. Springer Science & Business Media, Berlín, Alemania.

Quijano, S., Saavedra, C., Fiorentino, S., Orozco, O. and Bravo, M.M. (2004), “Presencia del virus de Epstein-Barr en casos colombianos de linfoma de Hodgkin y su relación con la respuesta al tratamiento”, *Biomédica*, Vol. 24, pp. 163-73.

Recio J, Rodr M, Garc EF, Albert Espelt MM-DEPMB-P. Original Adicciones Vol. Xx, Nº X · 2016. 2016;xx(October 2015):84–90.

Roizman, B. (1982), The Family Herpesviridae: General Description, Taxonomy, and Classification, The Herpesviruses, Nueva York, Estados Unidos.

Romero, R. (2007), Microbiología y Parasitología humana: bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias, médica panamericana, México D.f, México.

Schiaffino A, Rodriguez M, Pasarin MI, Regidor E, Borrell C, Fernandez E. [Odds ratio or prevalence ratio? Their use in cross-sectional studies]. GacSanit [Internet]. 2003;17(1):70–4. Available from: pm:12605749

Burlington, Mass: Jones & Bartlett Learning.

Straus, M.S.E. and Cohen, D.J.I. (1993), “Epstein-Barr Virus Infections: Biology , Pathogenesis, and Management”, Vol. 118 No. 1, pp. 45–58.

Szklo, M., & Nieto, J. (2012). Epidemiology: Beyond the Basics (3 edition.).

Vallejo, G., Arnau, J., Bono, R., Fernández, P. & Tuero, E. (2010). Selección de modelos anidados para datos longitudinales usando criterios de información y la estrategia de ajuste condicional. *Psicothema* 22:323

Veitía, D., Liuzzi, J., Correnti, M., Ávila, M., De Guglielmo, Z., Siso, S. and Da Cunha, M. (2015), "Epstein-Barr virus detection in patients with head and neck cancer", *Revista Venezolana de Oncología*, Vol. 27 No. 3, pp. 149–155.

Warner, P. J. (2015) Poisson regression. *Fam Plann Reprod Health Care*. 41:223–224.

Woodward M. (2005) *Epidemiology. Study Design and Data Analysis*. 2nd edition. New York: Chapman & Hall/CRC,: p. 163-671.

World Health Organization (2012), "Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence Mortality and Prevalence Worldwide", disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (Accesado 24 Noviembre 2016).

Xiong, G., Zhang, B., Huang, M., Zhou, H., Chen, L., Feng, Q., Luo, X., et al. (2014), "Epstein-Barr virus (EBV) infection in Chinese children: a retrospective study of age-specific prevalence.", *PloS One*, Vol. 9 No. 6, pp. e99857.

Anexo 1. Acta Aprobación Comité Ética Humana de la Universidad del Valle.

Comité Institucional de Revisión de Ética Humana
Facultad de Salud



ACTA DE APROBACIÓN N° 022 - 018

Proyecto: **"FACTORES ASOCIADOS A LA PREVALENCIA DEL VIRUS DE EPSTEIN BARR (EBV) EN CAVIDAD ORAL DE ESTUDIANTES ENTRE 14 A 17 AÑOS EN COLEGIOS DE SECUNDARIA DE CALI, 2015-2016"**

Sometido por: **LUIS EDUARDO BRAVO / LEIDY NATALY GUZMÁN ESCOBAR**

Código Interno: **228-018** Fecha en que fue sometido: **17** **12** **2018**

El Consejo de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, ha establecido el Comité Institucional de Revisión de Ética Humana (CIREH), el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión en 2002; y el Código de Regulaciones Federales, título 45, parte 46, para la protección de sujetos humanos, del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos 2000.

Este Comité certifica que:

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto:

<input checked="" type="checkbox"/>	Protocolo de investigación	<input checked="" type="checkbox"/>	Instrumento de recolección de datos
<input checked="" type="checkbox"/>	Formato de consentimiento informado	<input checked="" type="checkbox"/>	Soportes solicitados por el Cireh
<input checked="" type="checkbox"/>	Cartas de las instituciones participantes	<input type="checkbox"/>	Resultados de evaluación por otros comités (si aplica)

2. El presente proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité.

3. Según las categorías de riesgo establecidas en el artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente estudio tiene la siguiente **Clasificación de Riesgo**:

☐ SIN RIESGO ☒ RIESGO MÍNIMO ☐ RIESGO MAYOR DEL MÍNIMO

4. Las **medidas** que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas.

5. La forma de obtener el **consentimiento** informado de los participantes en el estudio es adecuada.

6. **Informará** inmediatamente a las directivas institucionales:

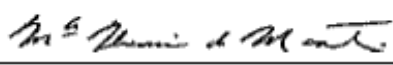
- Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
- Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.
- Lesiones a sujetos humanos.
- Problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas.
- Cualquier cambio o modificación a este proyecto que no haya sido revisado y aprobado por el Comité.

7. El presente proyecto ha sido **aprobado** por un periodo de un (1) año a partir de la fecha de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados.

8. El **investigador principal** deberá informar al Comité:

Calle 4B 36 -00 edificio Decanato Teléfono: 5185677 email: eticasalud@correounivalle.edu.co

- a. Cualquier cambio que se proponga introducir en este proyecto. Estos cambios no podrán iniciarse sin la revisión y aprobación del Comité excepto cuando sean necesarios para eliminar peligros inminentes para los sujetos.
- b. Cualquier problema imprevisto que involucre riesgos para los sujetos u otros.
- c. Cualquier evento adverso serio dentro de las primeras 24 horas de ocurrido, al secretario(a) y al presidente.
- d. Cualquier conocimiento nuevo respecto al estudio, que pueda afectar la tasa riesgo/beneficio para los sujetos participantes.
- e. cualquier decisión tomada por otros comités de ética.
- f. La terminación prematura o suspensión del proyecto explicando la razón para esto.
- g. El investigador principal deberá presentar un informe al final del año de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán solicitar la renovación del aval adjuntando los documentos solicitados por el Cireh.

Firma: 
Nombre: MARIA FLORENCIA VELASCO DE MARTINEZ
Capacidad representativa: PRESIDENTE
Fecha: 17 01 2019
Teléfono: 5185677

FORMATO ACTUALIZADO: 04-12-2018

Anexo 2. Carta de Autorización para uso de la Base de Datos RPCC

Santiago de Cali, enero 4 de 2019

Doctora
MARIA FLORENCIA VELASCO
Presidente Comité Institucional de Revisión de Ética Humana
Facultad de Salud
Universidad del Valle

Referencia: Trabajo de grado: Leidy Nataly Guzmán Escobar
Maestría en Epidemiología – Escuela de Salud Pública

Asunto: Autorización para uso secundario de base de datos
Proyecto: Detección del virus Epstein Barr (VEB) en escolares adolescentes en la ciudad de Cali-Colombia. Acta de aprobación definitiva del CIREH: 008-017; Fecha 19-09-2017.

Acta de aprobación del CIREH: Número 008-017

Código interno: 049-017

Cordial saludo:

Por medio de la presente autorizamos a la estudiante: LEIDY NATALY GUZMAN ESCOBAR con código 201303961 de la Maestría en Epidemiología de la Universidad del Valle para que haga uso de la base de datos que contiene la información del proyecto en referencia.

Esta información es indispensable para llevar a cabo el proyecto de investigación titulado "FACTORES ASOCIADOS A LA PREVALENCIA DEL VIRUS DE EPSTEIN BARR (EBV) EN CAVIDAD ORAL EN ESTUDIANTES DE 14 A 17 AÑOS DE EDAD EN COLEGIOS DE SECUNDARIA DE CALI, 2015-2016"

Agradezco de antemano su atención,

Atentamente,


JAVIER TORRES MUÑOZ
Director Escuela de Medicina
Facultad de Salud
Universidad del Valle

 UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DIRECCIÓN